

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 juin 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/44191 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
**C07D 211/58**, 409/14, 417/14, 401/14,  
405/14, 401/12, A61P 5/00, A61K 31/445

(74) Mandataire: **BOURGOIN, André**; Beaufour IPSEN -  
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue  
du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/03497

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international:  
13 décembre 2000 (13.12.2000)

(84) États désignés (regional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt:  
français

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

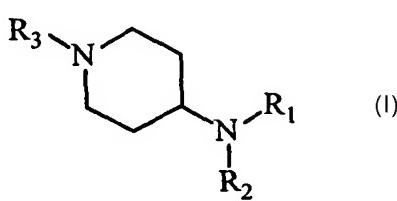
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): **SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)** [FR/FR];  
51/53 rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement):  
**THURIEAU, Christophe** [FR/FR]; 84, avenue Kléber,  
F-75016 Paris (FR). **GONZALEZ, Jérôme** [FR/FR]; 6,  
rue du Mont-Blanc, F-74100 Annemasse (FR). **MOINET,  
Christophe** [FR/FR]; 148, rue d'Aulnay, F-92290  
Chatenay Malabry (FR).

(54) Title: 4-AMINOPIPERIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MEDICINE

(54) Titre: DERIVES DE 4-AMINOPIPERIDINE ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENT



(57) Abstract: The invention concerns novel 4-aminopiperidine derivatives of formula (I) wherein: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> represent various variable groups, their preparation methods by parallel synthesis processes in liquid and solid phase. Said products have good affinity with certain sub-types of somatostatin receptors, and they are particularly useful for treating pathological conditions or diseases wherein one (or several) somatostatin receptor(s) is/are involved.

(57) Abrégé: La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de 4-aminopipéridines de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent divers groupes variables, leurs procédés de préparation par des méthodes de synthèse en parallèle en phase liquide et solide. Ces produits ayant une bonne affinité avec certains sous-types de récepteurs de la somatostatine, ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

## Dérivés de 4-aminopipéridine et leur utilisation en tant que médicament

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de 4-aminopipéridines et leurs procédés de préparation par des méthodes de synthèse en parallèle en phase liquide et solide. Ces produits ayant une bonne affinité avec certains sous-types de récepteurs de la somatostatine, ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

La somatostatine (SST) est un tétradécapeptide cyclique qui a été isolé pour la première fois de l'hypothalamus en tant que substance inhibitrice de l'hormone de croissance (Brazeau P. et al., *Science* 1973, **179**, 77-79). Elle intervient également en tant que neurotransmetteur dans le cerveau (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, **67**, 777-790 ; Reisine et al., *Endocrinology* 1995, **16**, 427-442). Le clonage moléculaire a permis de montrer que la bioactivité de la somatostatine dépend directement d'une famille de cinq récepteurs liés à la membrane.

L'hétérogénéité des fonctions biologiques de la somatostatine a conduit à des études pour essayer d'identifier les relations structure-activité des analogues peptidiques sur les récepteurs de la somatostatine, ce qui a amené la découverte de 5 sous-types de récepteurs (Yamada et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 251-255, 1992 ; Raynor, K. et al, *Mol. Pharmacol.*, **44**, 385-392, 1993). Les rôles fonctionnels de ces récepteurs sont actuellement activement étudiés. Les affinités avec les différents sous-types de récepteurs de la somatostatine ont été associés au traitement des désordres / maladies suivants. L'activation des sous-types 2 et 5 a été associée à la suppression de l'hormone de croissance (GH) et plus particulièrement à celle des adénomes sécrétant GH (acromégalie) et de ceux sécrétant l'hormone TSH. L'activation du sous-type 2 mais pas du sous-type 5 a été associée au traitement des adénomes sécrétant la prolactine. D'autres indications associées avec l'activation des sous-types de récepteurs de la somatostatine sont la resténose, l'inhibition de la sécrétion d'insuline et/ou de glucagon et en particulier le diabète mellitus, l'hyperlipidémie, l'insensibilité à l'insuline, le Syndrome X, l'angiopathie, la rétinopathie proliférative, le phénomène de Dawn et la néphropathie ; l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et en particulier les ulcères peptiques, les fistules entérocutanées et pancréaticocutanées, le syndrome du colon irritable, le syndrome de Dumping, le syndrome des diarrhées aqueuses, les diarrhées reliées au SIDA, les diarrhées induites par la chimiothérapie, la pancréatite aiguë ou chronique et les

tumeurs gastrointestinales sécrétrices ; le traitement du cancer comme les hépatomes ; l'inhibition de l'angiogénèse, le traitement des désordres inflammatoires comme l'arthrite ; le rejet chronique des allogreffes ; l'angioplastie ; la prévention des saignements des vaisseaux greffés et des saignements gastrointestinaux. Les 5 agonistes de la somatostatine peuvent aussi être utilisés pour diminuer le poids d'un patient.

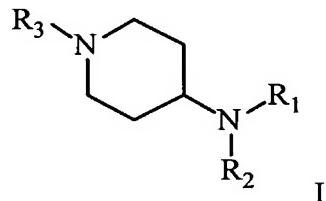
Parmi les désordres pathologiques associés à la somatostatine (Moreau J.P. et al., *Life Sciences*, 1987, 40, 419 ; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105), on peut donc citer par exemple : l'acromégalie, les adénomes 10 hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulinodépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la 15 nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées 20 réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénale, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du 25 petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose 30 de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et d'autres domaines thérapeutiques comme, par exemple, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'obésité et retard 35 de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la

- 3 -

maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis ainsi que la maladie d'Alzheimer. On peut également citer l'ostéoporose.

Les déposants ont trouvé que les composés de formule générale décrits ci-après présentaient une affinité et une sélectivité pour les récepteurs de la somatostatine. Comme la somatostatine et ses analogues peptidiques ont souvent une mauvaise biodisponibilité par voie orale et une faible sélectivité (Robinson, C., *Drugs of the Future*, 1994, **19**, 992; Reubi, J.C. et al., *TIPS*, 1995, **16**, 110), lesdits composés, agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine, peuvent être avantageusement utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). De manière préférentielle, lesdits composés peuvent être utilisés pour le traitement de l'acromégalie, des adénomes hypophysaires ou des tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde.

La présente invention a donc pour objet des composés de formule générale



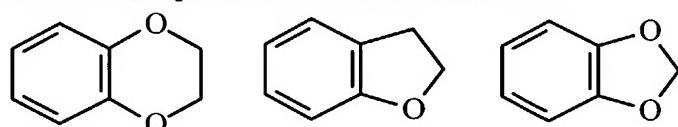
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>11</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sub>12</sub> dans lequel

Z<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aryle éventuellement substitué,

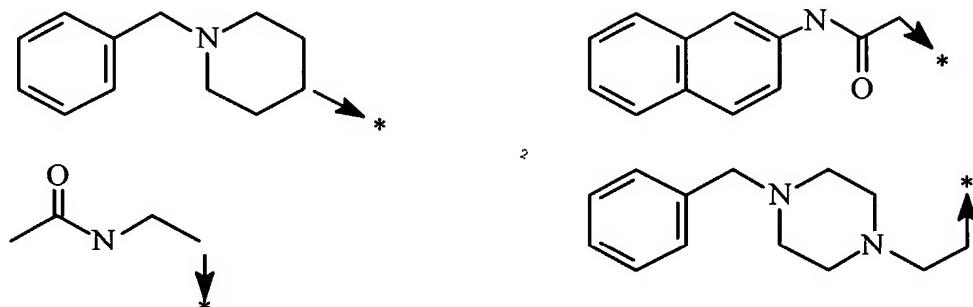
Z<sub>12</sub> représente cyano, cyclohexényle, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,

ou bien Z<sub>12</sub> représente un radical de formule



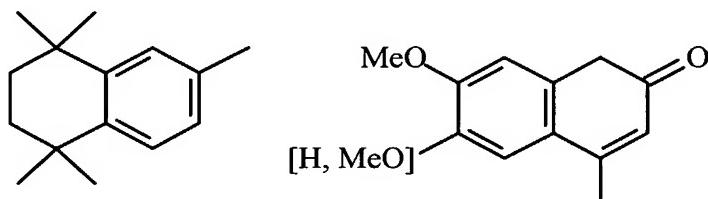
- 4 -

ou bien R<sub>1</sub> représente un radical de formule



R<sub>2</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> ;

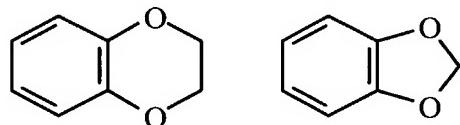
5 R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué, alkényle, alkynyle, aralkyle éventuellement susbtitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou un radical de formule -C(Y)-NHX<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)X<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> ou



X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>21</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

10 Z<sub>21</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle

Z<sub>22</sub> représente cyclohexényle, indanyle, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,  
ou Z<sub>22</sub> représente un radical de formule

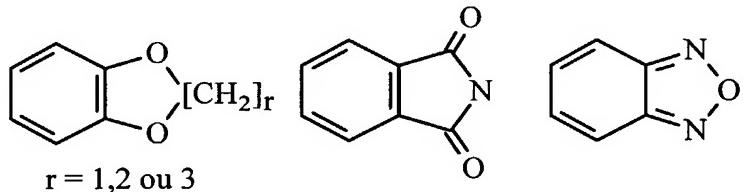


15 X<sub>2</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), alkynyle, ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U-Z<sub>24</sub> dans lequel

Z<sub>23</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aryle éventuellement substitué ;

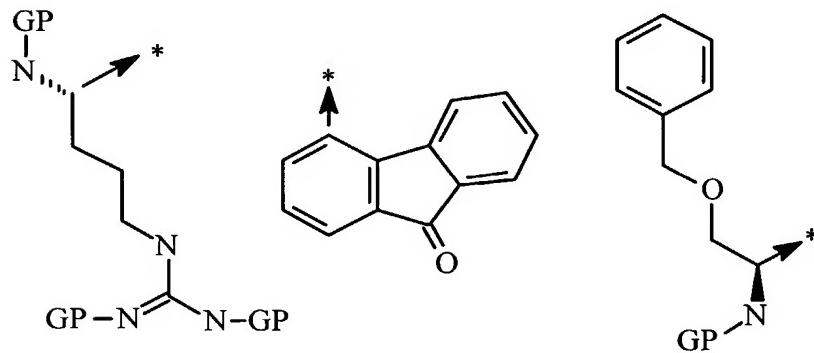
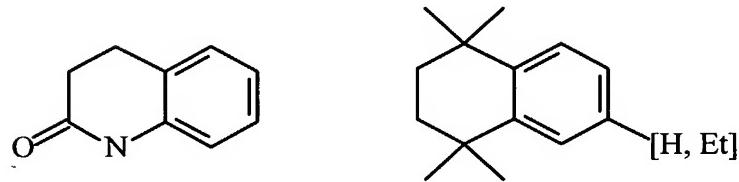
- 5 -

$Z_{24}$  représente alkyle, cyclohexényle, bis-phényle, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyle éventuellement substitué, ( $C_3$ - $C_7$ )hétérocycloalkyle, cyano, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, ou  $Z_{24}$  représente un radical de formule



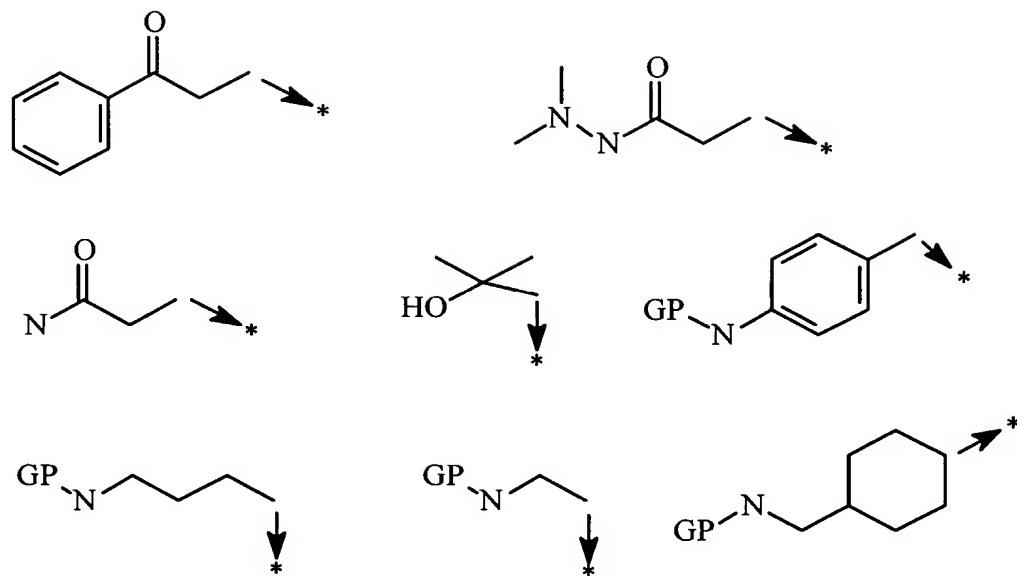
5

ou bien  $X_2$  représente un radical représenté ci-dessous :



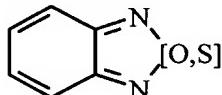
10

- 6 -



où le groupe protecteur (GP) représente H ou le *tert*-butyloxycarbonyle ;

- X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), CF<sub>3</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel  
5 Z<sub>25</sub> représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, ou bien X<sub>3</sub> représente un radical de formule



éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- 10 W représente un atome d'oxygène, de soufre ou SO<sub>2</sub> ;

U représente une liaison covalente ou l'atome d'oxygène ;

n est un entier de 0 à 4 ;

m est un entier de 1 à 6 ;

p est un entier de 0 à 6 ;

- 15 q est un entier de 0 à 2,

ou leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, à l'exclusion des composés de formule générale I dans laquelle avec R<sub>1</sub> représente le radical alkyle, alkényle ou benzyle, R<sub>2</sub> benzyloxy éventuellement substitué et R<sub>3</sub> aralkyle.

5 L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule générale I telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que

- i) le ou les substituant(s) que peuvent porter les radicaux aryle que représentent Z<sub>11</sub> et Z<sub>12</sub> et hétéroaryle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, phényle, 10 phénoxy, aminosulfonyle ;
- ii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétérocycloalkyle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux oxy et alkyle ;
- iii) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente Z<sub>22</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkényle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, 15 aminosulfonyle, pipéridinosulfonyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, -C(O)-alkyle, ou phényle, phénoxy, phénylthio, benzyloxy, le radical phényle pouvant être substitué ;
- iv) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle que représentent Z<sub>23</sub> et Z<sub>24</sub>, cycloalkyle et hétéroaryle que représente Z<sub>24</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, hydroxy, -C(O)O-alkyle, -O-C(O)-alkyle, -NH-C(O)-alkyle, alkylsulfonyle, mono- ou di-alkylamino, amino, aminoalkyle, pyrrolyle, 20 pyrrolydinyle ou bien les radicaux phényle, phénoxy, phénylthio, benzyle, benzylxy dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, CF<sub>3</sub> ou halo ;
- v) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente Z<sub>25</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, -NH-C(O)-alkyle, alkylsulfonyle, amino, mono- et di-alkylamino, phényle, pyridino ; 25
- vi) le substituant que peut porter le radical alkyle que représente R<sub>3</sub> est le radical cyano.

vii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical aralkyle que représente R<sub>3</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SCF<sub>3</sub>, SCHF<sub>2</sub>, nitro, cyano, -C(O)O-alkyle, alkylsulfonyle, thiadiazolyle, ou bien les radicaux phényle et phénoxy dont le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo.

viii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétéroarylalkyle que représente R<sub>3</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo ou nitro.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle (lorsqu'il n'est pas donné plus de précision), représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, neopentyle, hexyle ou isohexyle. Parmi les radicaux alkyle contenant de 1 à 15 atomes de carbone, on peut citer les alkyles tels que définis ci-dessus mais également les radicaux heptyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle, tridécyle ou pentadécyle.

Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison), comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butènyle ou pentènyle. Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison) comme par exemple un radical éthynyle, propargyle, butynyle ou pentynyle.

Le terme cycloalkyle désigne un système monocyclique carboné comprenant de 3 à 25 7 atomes de carbone, et de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un cycloalkyle saturé contenant de 2 à 7 atomes de carbones et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemples 30 d'hétérocycloalkyle, on peut citer le cycle pyrrolidine, pyrrolidinone, imidazolidine, pyrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, pipéridine, pipérazine ou morpholine.

Les radicaux alkoxy peuvent correspondre aux radicaux alkyle indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais

également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le terme alkylthio inférieur désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio, éthylthio. Le terme alkylsulfonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini 5 ci-dessus.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle ou naphtyle. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes 10 identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyde, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, triazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, benzothiényle, benzofuryle, indolyle, benzoxadiazoyle.

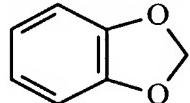
15 Les termes mono- et di-alkylamino désignent de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux alkyle sont tels que définis ci-dessus, comme par exemple méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino ou (méthyl)(éthyl)amino.

Le symbole  $\rightarrow *$  correspond au point de rattachement du radical. Lorsque le site de rattachement n'est pas précisé sur le radical, cela signifie que le rattachement 20 s'effectue sur un des sites disponibles de ce radical pour un tel rattachement.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale I telle que définie ci-dessus dans laquelle :

$R_1$  représente un radical ( $C_1-C_6$ )alkyle linéaire ou ramifié, le radical  $-(CH_2)_m-Y-Z_{11}$  ou  $-(CH_2)_m-Z_{12}$  dans lequel

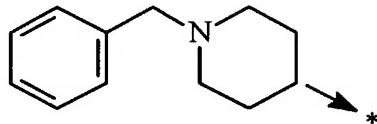
25  $Z_{11}$  représente un ( $C_1-C_6$ )alkyle,  
 $Z_{12}$  représente bis-phényle, ( $C_3-C_7$ )cycloalkyle, ( $C_3-C_7$ )hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  
30 alkoxy,  
ou bien  $Z_{12}$  représente



- 10 -

Y représente l'atome d'oxygène,

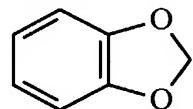
ou bien R<sub>1</sub> représente un radical de formule



R<sub>2</sub> représente un radical de formule  $-\text{C}(\text{Y})\text{NHX}_1$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{X}_2$  ou  $\text{SO}_2\text{X}_3$  dans laquelle

5 X<sub>1</sub> représente un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ )alkyle linéaire ou ramifié, ou  $-(\text{CH}_2)_p\text{Z}_{22}$  dans lequel

Z<sub>22</sub> représente cyclohexényle, bis-phényle, ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )cycloalkyle, ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino,  $-\text{C}(\text{O})\text{-O-}$ alkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle,  $-\text{C}(\text{O})\text{-O-}$ alkyle,  $-\text{C}(\text{O})$ -alkyle, ou phényle, ou bien Z<sub>22</sub> représente un radical de formule



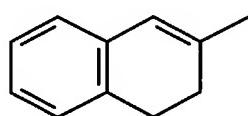
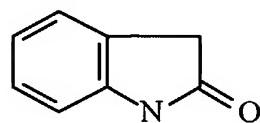
15 X<sub>2</sub> représente un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ )alkyle linéaire ou ramifié, alkynyle,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-W-}(\text{CH}_2)_q\text{-Z}_{23}$  ou  $-(\text{CH}_2)_p\text{-U-Z}_{24}$  dans lequel

W représente  $\text{SO}_2$ ,

U représente une liaison covalente,

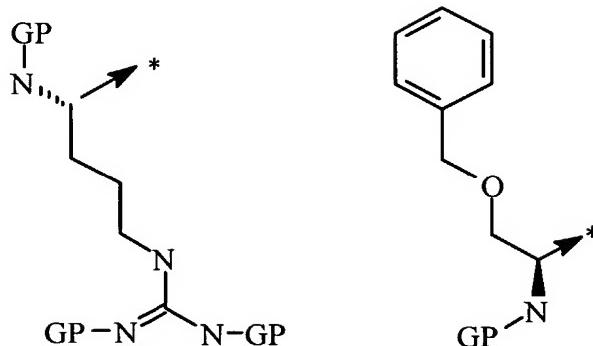
Z<sub>23</sub> représente un radical aryle ;

20 Z<sub>24</sub> représente cyclohexényle, bis-phényle, ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )cycloalkyle éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ , hydroxy,  $-\text{O-C(O)-}$ alkyle, mono- ou di-alkylamino, amino ou Z<sub>24</sub> représente un radical de formule



25

ou bien  $X_2$  représente



5             $X_3$  représente un radical  $-(CH_2)_p Z_{25}$  dans lequel  $Z_{25}$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et  $CF_3$ ,

10           $R_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, hétéroarylalkyle éventuellement substitué ou un radical de formule  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  dans laquelle

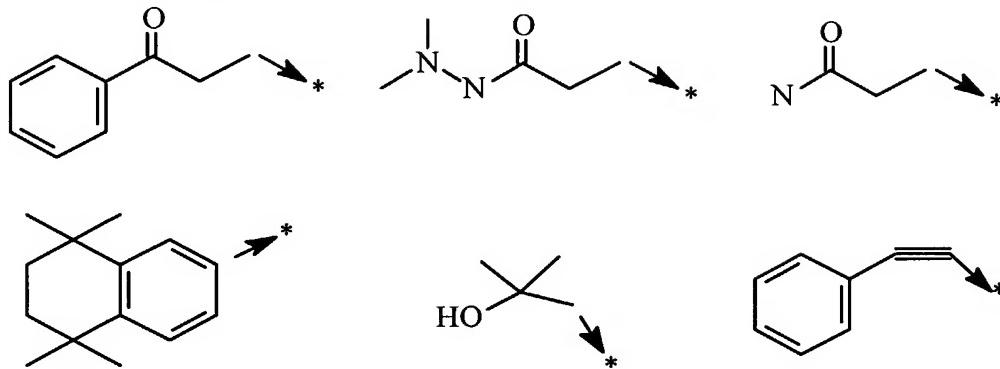
15           $X_1$  représente un radical  $-(CH_2)_p Z_{22}$  dans lequel  
10           $Z_{22}$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ , nitro, phénoxy ;

15           $X_2$  représente le radical vinyle substitué par un phényle, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou  $-(CH_2)_p-U-Z_{24}$  dans lequel

20           $Z_{24}$  représente alkyle, ( $C_3-C_7$ )cycloalkyle, ( $C_3-C_7$ )hétérocycloalkyle, bis-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, hydroxy,  $CF_3$ , nitro, amino, mono- et di-alkylamino, pyrrolyle,

- 12 -

ou bien  $X_2$  représente un radical de formule



$X_3$  représente un radical ( $C_1-C_{10}$ )alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué),  $CF_3$ , ou  $-(CH_2)_pZ_{25}$  dans lequel

5

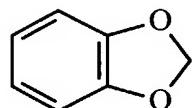
$Z_{25}$  représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ , nitro,  $-NH-C(O)-$ alkyle, mono- et di-alkylamino.

- 10 De manière préférentielle,  $R_1$  représente un radical ( $C_1-C_6$ )alkyle linéaire ou ramifié, le radical  $-(CH_2)_m-Y-Z_{11}$  ou  $-(CH_2)_m-Z_{12}$  dans lequel

$Z_{11}$  représente un ( $C_1-C_6$ )alkyle,

- 15  $Z_{12}$  représente naphtyle, morpholino, bis-phényle, pyrrolidinyle substitué par le radical oxy, ou bien les radicaux phényle, pipérazinyle, pyridinyle et indolyle qui sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux bromo, fluoro, chloro, alkyle, alkoxy,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ;

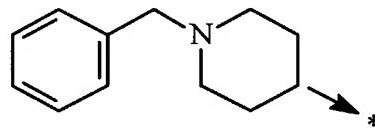
ou bien  $Z_{12}$  représente



- 20  $Y$  représente l'atome d'oxygène,

- 13 -

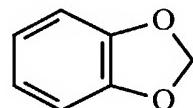
ou bien R<sub>1</sub> représente un radical de formule ci-dessous :



De manière préférentielle, R<sub>2</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

5 X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

10 Z<sub>22</sub> représente cyclohexyle, cyclohexényle, bis-phényle, morpholino, pipéridino, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou phényle, naphtyle ou furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle, -C(O)-O-alkyle, -C(O)-alkyle ou phényle, ou bien Z<sub>22</sub> représente un radical de formule



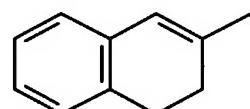
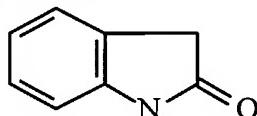
15 X<sub>2</sub> représente un radical alkyle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>24</sub> dans lequel

W représente SO<sub>2</sub> ;

Z<sub>23</sub> représente le radical phényle ;

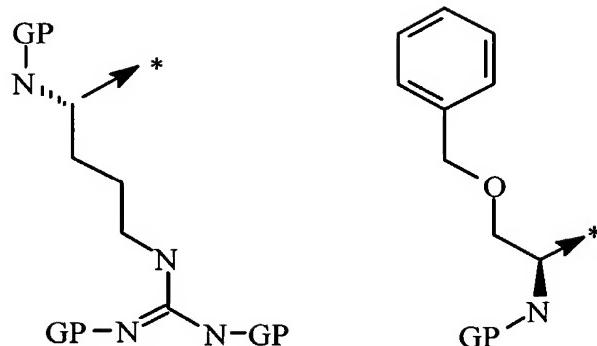
20 Z<sub>24</sub> représente cyclohexényle, bis-phényle, cyclohexyle éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou phényle, naphtyle, benzothiényle, thiényle ou indolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, hydroxy, -O-C(O)-alkyle, -NH-C(O)-alkyle, mono- ou di-alkylamino, amino, ou

Z<sub>24</sub> représente un radical de formule



25

ou bien  $X_2$  représente



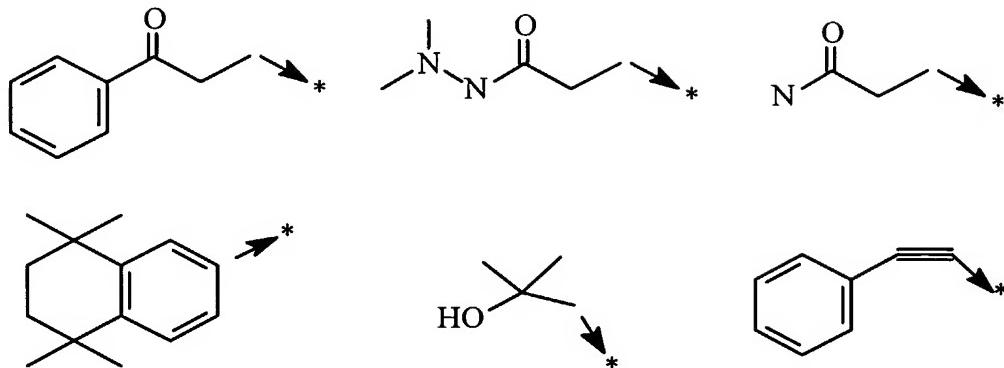
5             $X_3$  représente un radical  $-(CH_2)_p Z_{25}$  dans lequel  $Z_{25}$  représente le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et  $CF_3$ ,

De manière préférentielle,  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou furyl-méthyl susbtitué par un ou plusieurs radicaux nitro, ou un radical de formule  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  dans laquelle

- 10         $X_1$  représente un radical  $-(CH_2)_p Z_{22}$  dans lequel  
 $Z_{22}$  représente le radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ , nitro, phénoxy,
- 15         $X_2$  représente le radical vinyle substitué par un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou  $-(CH_2)_p-U-Z_{24}$  dans lequel  
 $Z_{24}$  représente alkyle, cyclohexyle, tétrahydrofuryle, bis-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou phényle, indolyle, thiényle, pyridinyle, benzothiényle et furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, amino, mono- et di-alkylamino, nitro, hydroxy, pyrrolyle
- 20

- 15 -

ou bien  $X_2$  représente un radical de formule



$X_3$  représente un radical ( $C_1-C_{10}$ )alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical phényle,  $CF_3$ , ou  $-(CH_2)_pZ_{25}$  dans lequel

5  $Z_{25}$  représente un radical phényle, naphényle, thiényle, pyrazolyle ou thiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ , nitro,  $-NH-C(O)-alkyle$ , mono- et di-alkylamino ;

De manière très préférentielle,  $R_1$  représente le radical  $-(CH_2)_mZ_{12}$  dans lequel  $m = 2$   
10 et  $Z_{12}$  représente bis-phényle ou bien le radical indolyle substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle et alkoxy.

De manière très préférentielle,  $R_2$  représente les radicaux de formule  $-C(Y)NHX_1$  et  $-C(O)X_2$  dans laquelle

Y représente S ;

15  $X_1$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux azido,

$X_2$  représente  $-(CH_2)_pZ_{24}$  dans lequel

p est égal à 1, 2 ou 3,

20  $Z_{24}$  représente cyclohexyle, ou phényle ou benzothiényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo ou  $-CF_3$ .

De manière très préférentielle,  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle.

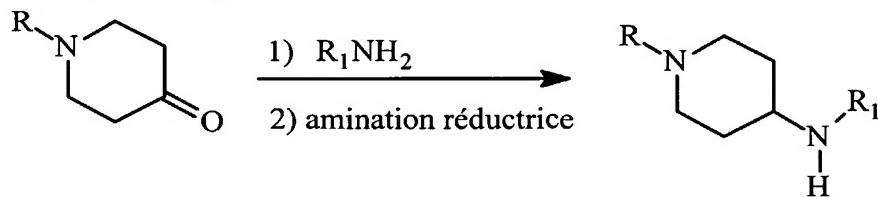
- 16 -

Les composés selon l'invention peuvent être préparés en phase solide ou liquide.

### A) Synthèses en phase liquide via la pipéridone N-substituée

#### A1) Amination réductrice

Elle s'effectue selon l'étape suivante :

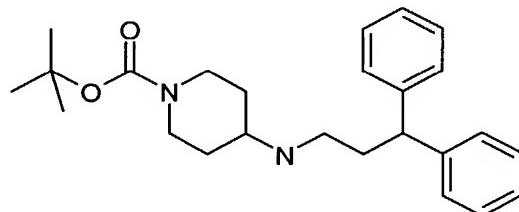


5

dans laquelle R représente méthyle ou Boc et R<sub>1</sub> a la signification indiquée ci-dessus.

La procédure générale est la suivante : l'amination réductrice (Abdel-Magid, A.F. ; Maryanoff, C.A. ; Carson, K.G. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5595-5598 ; Abdel-Magid, A.F. ; Carson, K.G. ; Harris, B.D. ; Maryanoff, C.A. ; Shah, R.D., 10 *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-3862) de la pipéridone N-substituée est réalisée dans des solvants anhydres chlorés tel que le dichloroéthane en présence d'une amine primaire (1,1 à 1,5 éq.), d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium (1,1 à 1,5 éq.) et d'acide acétique (10 % en masse relatif à la pipéridone N-substituée). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 à 4 heures à température 15 ambiante. Dans certains cas, une solution de soude (0.1 M) est ajoutée et le mélange agité pendant 20 à 90 minutes. Sinon, le mélange réactionnel est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré. Le produit désiré est purifié par chromatographie flash sur gel de silice.

20 **Préparation 1** : Carboxylate de *tert*-butyl 4-[(3,3-diphénylpropyl)amino]-1-pipéridine (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 394,56)



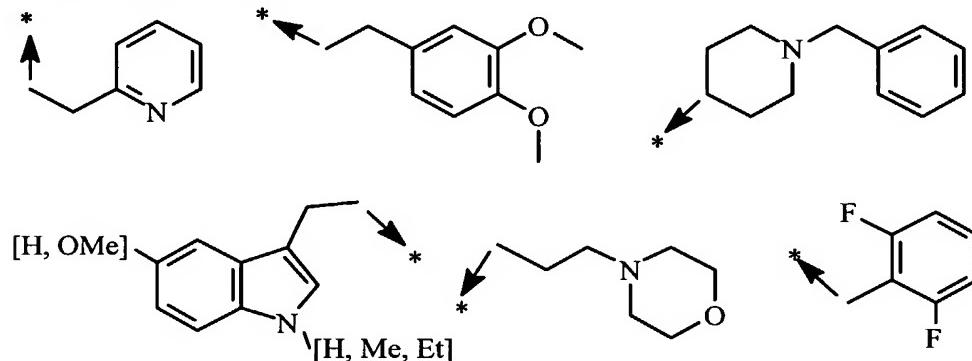
25 A 5 g (25 mmol) de N-Boc-pipéridone dans 100 ml de dichloroéthane sec est ajouté la 3,3-diphénylpropylamine (5,8 g, 27,5 mmol), le triacétoxyborohydrure de sodium (6,36 g, 30 mmol) et 0,5 ml d'acide acétique. La solution jaune trouble est agitée à température ambiante pendant 1 heure. 50 ml d'une solution de soude (0.1 M) sont

- 17 -

alors ajoutés et le mélange agité pendant 30 minutes. La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour donner 10 g d'un solide jaune. Ce solide est purifié par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle (4/1, 3/1, 2/1 puis 1/1) puis à l'acétate d'éthyle pur. Les fractions sont concentrées sous vide pour donner 5,6 g (rdt = 57 %) d'un solide jaune pâle.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,27 (m, 8H) ; 7,16 (m, 2H) ; 4 (dd,  $J = 6,4$  et 14Hz, 3H) ; 2,73 (m, 2H) ; 2,55 (m, 3H) ; 2,26 (q,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 2H) ; 1,78 (d,  $J = 12\text{Hz}$ , 2H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,15 (qd,  $J = 4,4$  et 12,8Hz, 2H). SM/CL : m/z = 395,2 (M+H).

Une série de 4-aminosubstitué-1-pipéridine est préparée selon cette procédure avec les autres groupes  $R_1$  suivants :

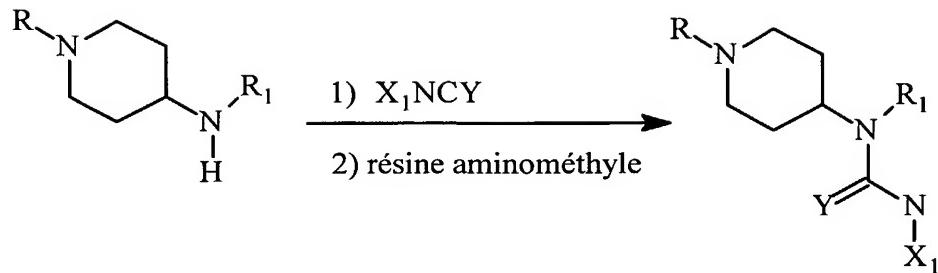


## A2) Fonctionnalisation des pipéridines

### 15 A2a) Synthèses d'urées et de thiourées

Les synthèses d'urées et de thiourées sont mises en œuvre selon la procédure décrite dans la littérature (Kaldor, S.W. ; Siegel, M.G. ; Fritz, J.E. ; Dressman, B.A. ; Hahn, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193-7196 ; Kaldor, S.W. ; Fritz, J.E. ; Tang, J. ; McKinney, E.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 3041-3044 ; Booth, R.J. ; Hodges, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882-4886 ; Flynn, D.L. ; Crich, J.Z. ; Devraj, R.V. ; Hockerman, S.L. ; Parlow, J.J. ; South, M.S. ; Woodard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4874-4881) suivant le schéma suivant :

- 18 -

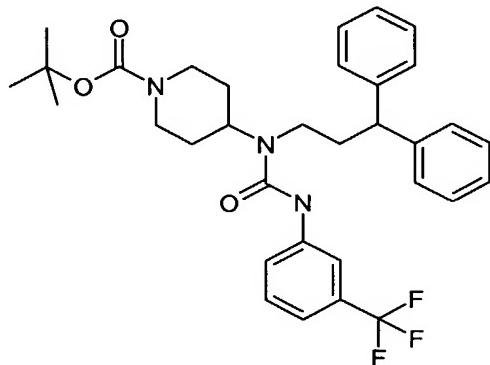


5 dans laquelle R représente méthyle ou Boc et X<sub>1</sub> et Y ont la signification indiquée ci-dessus. Il est à noter que dans le cas où R représente Boc, le produit ainsi obtenu est un produit final répondant à la formule I selon l'invention mais peut également être utilisé comme intermédiaire de synthèse.

La procédure générale est la suivante : l'isocyanate ou l'isothiocyanate (1,1 à 1,5 éq.) 10 est ajouté à la 4-amino-substitué-1-pipéridine dans des solvants aprotiques tels que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane ou la diméthylformamide et le mélange est agité de 45 minutes à 18 heures à température ambiante. La résine aminométhyle (Novabiochem, 1,33 mmol/g, 0,2 à 1 éq.) 15 est ajoutée et le mélange agité de 45 minutes à 18 heures. Dans certains cas, de la résine basique échangeuse d'ions telle que la IRA-68 (Gayo, L.M. ; Suto, M.J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 513-516) peut être ajoutée. Les résines sont filtrées et le filtrat concentré. D'autres purifications sur cartouche de gel de silice ou d'alumine basique (500 mg, Interchim) peuvent éventuellement être réalisées.

Exemple A2a : Carboxylate de *tert*-butyl-4-((3,3-diphénylpropyl) [3-(trifluorométhyl) anilino] carbonyl)amino)-1-pipéridine

(C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, M = 581,68)



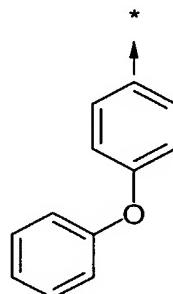
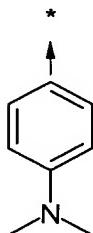
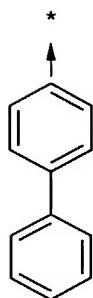
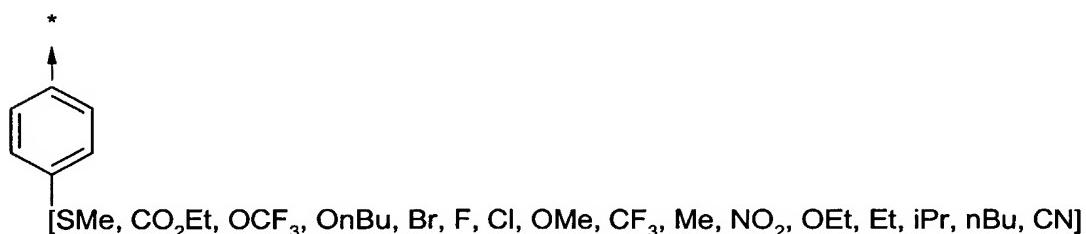
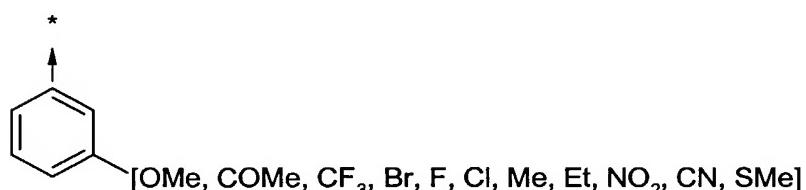
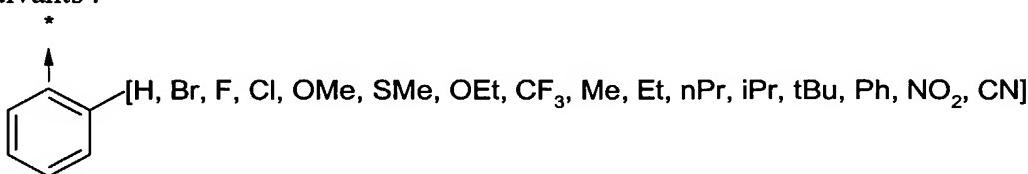
20 A une solution de carboxylate de *tert*-butyl 4-[(3,3-diphénylpropyl)amino]-1-pipéridine (470 mg, 1,2 mmol) dans 5 ml de dichlorométhane est ajouté 246 mg (1,32 mmol) d'isocyanate de 3-(trifluorométhyl)phényle. La solution est agitée

- 19 -

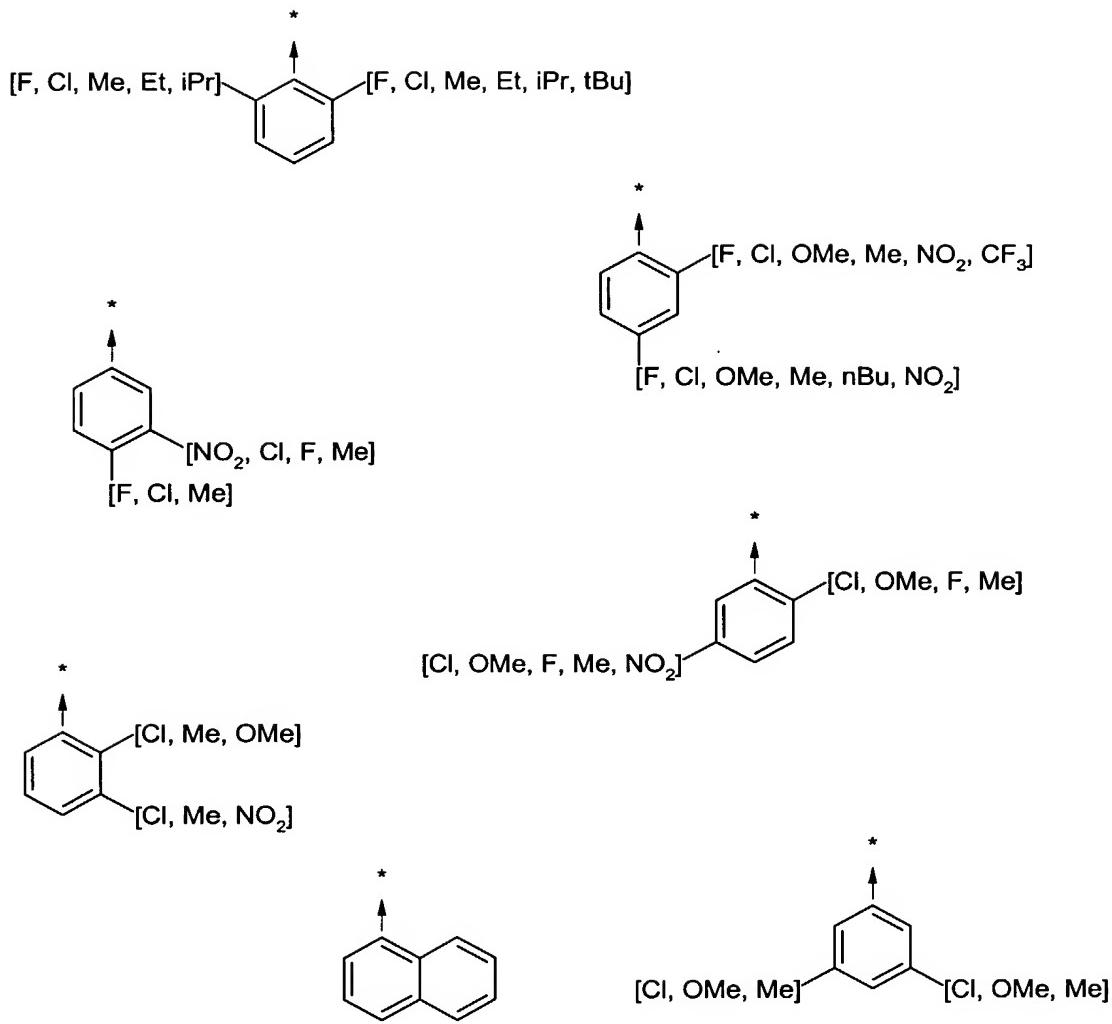
45 minutes, et la résine aminométhyle (180 mg, 0,36 mmol) est ajoutée et la réaction remise sur l'agitateur orbital pendant 45 minutes. La résine est filtrée et lavée au dichlorométhane. Le filtrat est concentré *in vacuo* pour donner 610 mg (rdt = 87 %) d'une mousse blanche.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,71 (s, 1H) ; 7,57 (d, 1H) ; 7,43 (t, 1H) ; 7,26 (m, 10H) ; 7,15 (m, 1H) ; 4,1 (m, 3H) ; 3,97 (dd,  $J$  = 7,6 et 10Hz, 1H) ; 3,17 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 2,35 (m, 2H) ; 1,65 (d,  $J$  = 12Hz, 2H) ; 1,46 (s, 9H, groupe *t*butyle) ; 1,39 (dd,  $J$  = 2,4 et 10,8Hz, 2H) ; 1,29 (s, 1H). SM/CL : m/z = 582 (M+H).

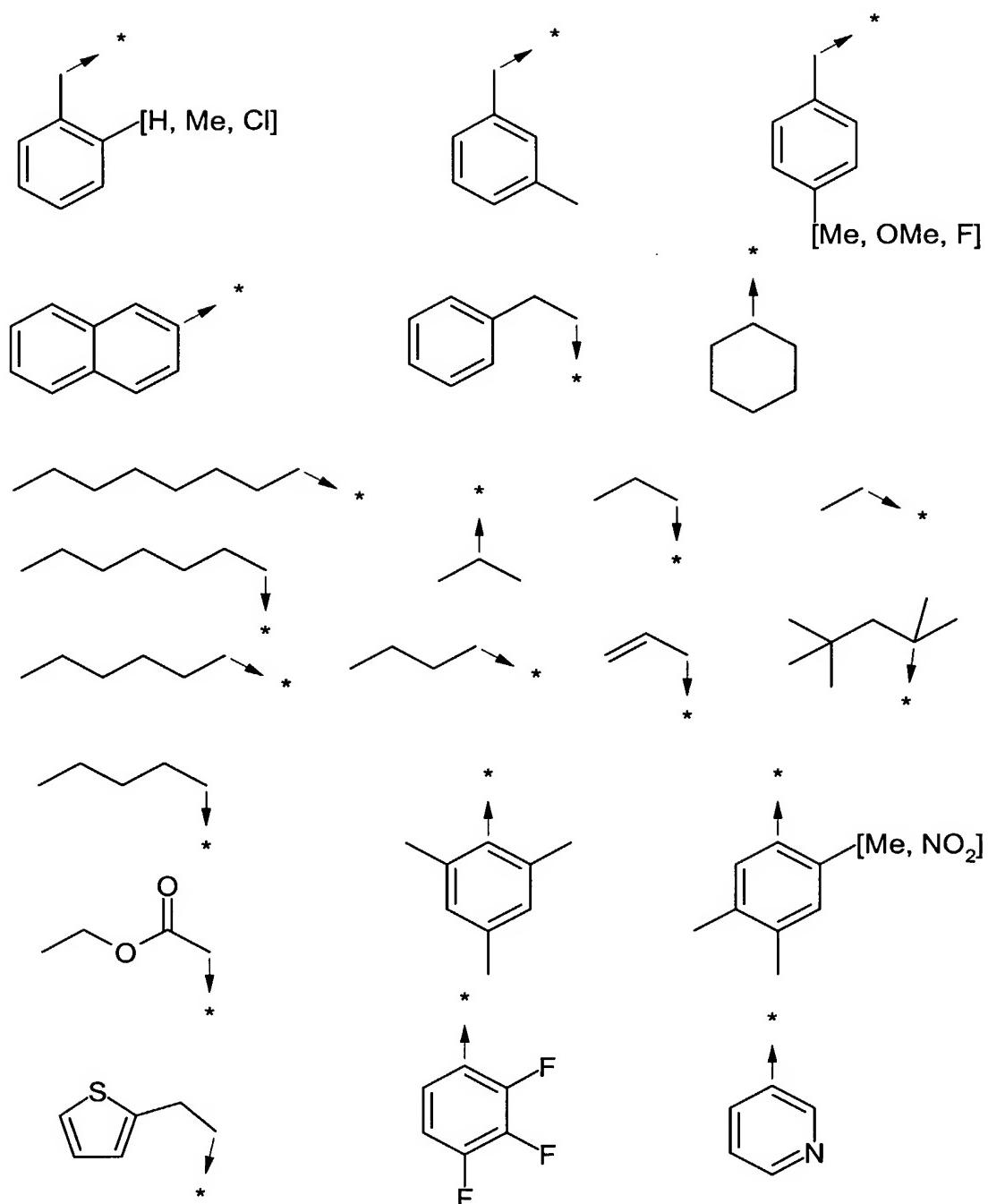
- 10 Pour les groupes  $\text{R}_1$  tels qu'illustrés au point A1 ci-dessus, les groupes  $\text{X}_1$  que l'on peut envisager pour la synthèse d'urées ( $\text{Y} = \text{O}$ ) selon la procédure ci-dessus, sont les suivants :



- 20 -

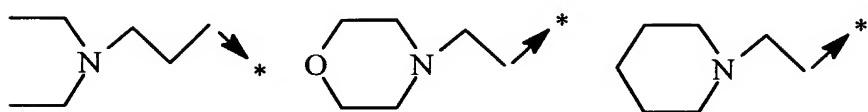
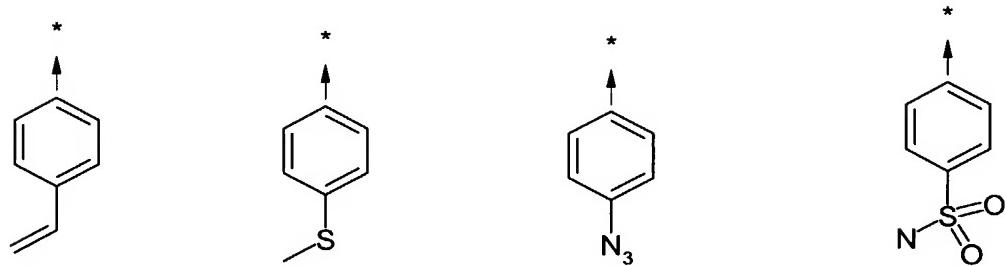
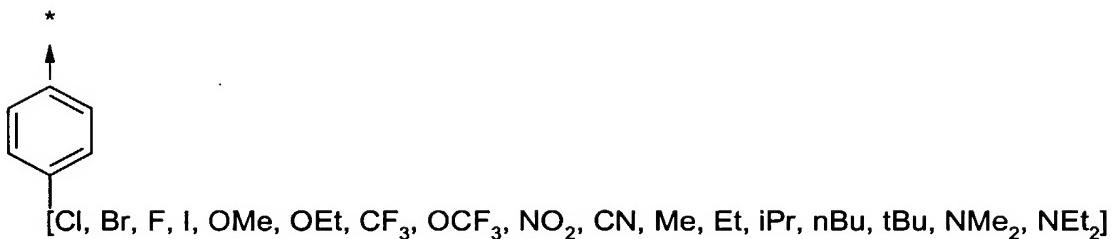
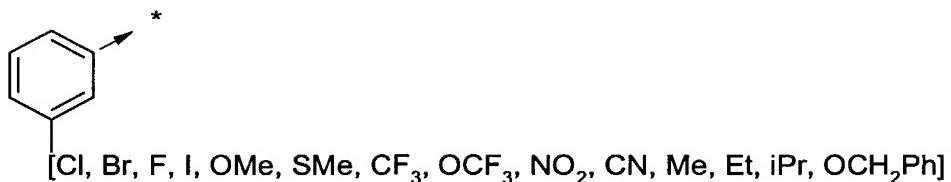


- 21 -

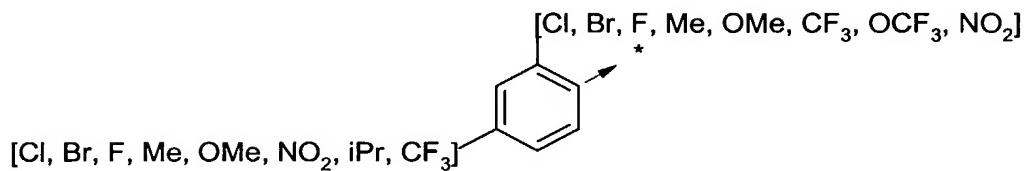
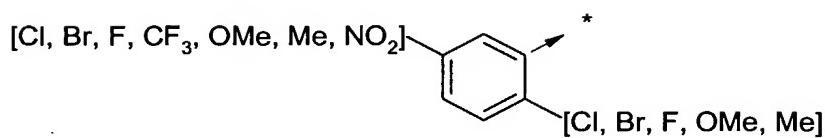
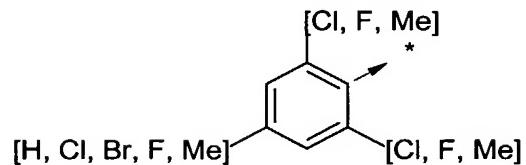
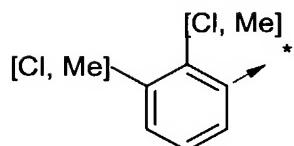
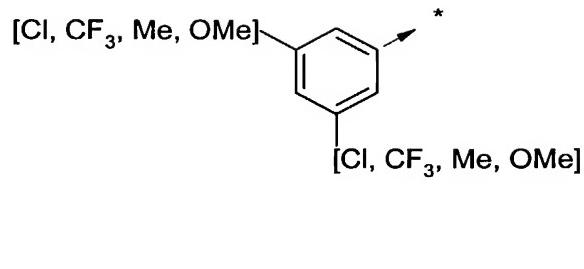
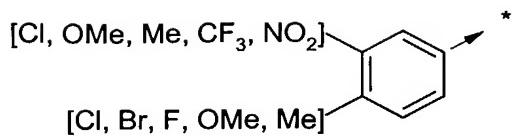


Pour les groupes R<sub>1</sub> tels qu'illustrés au point A1 ci-dessus, les groupes X<sub>1</sub> que l'on peut envisager pour la synthèse de thiourées (Y = S) selon la procédure ci-dessus, sont les suivants :

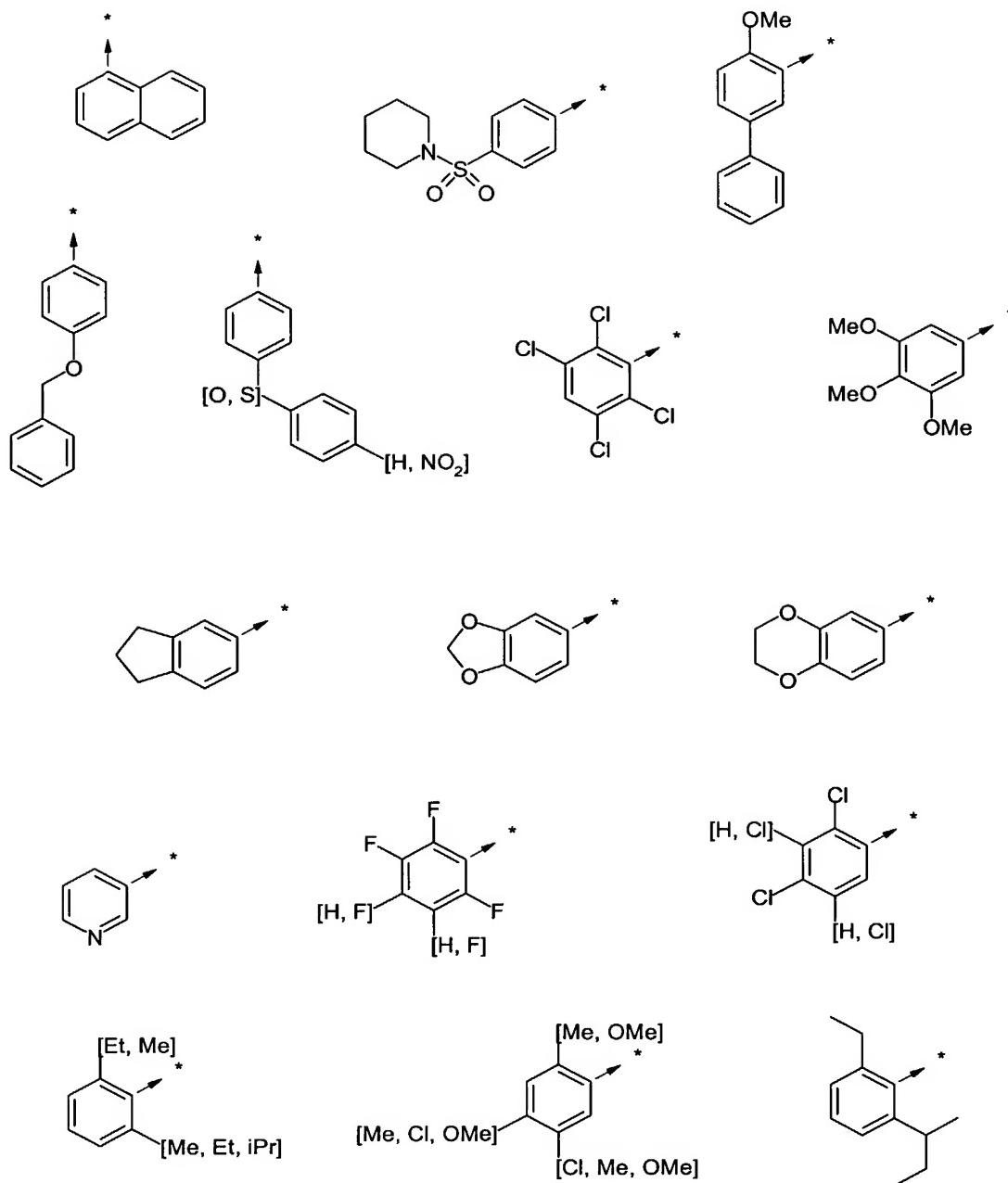
- 22 -



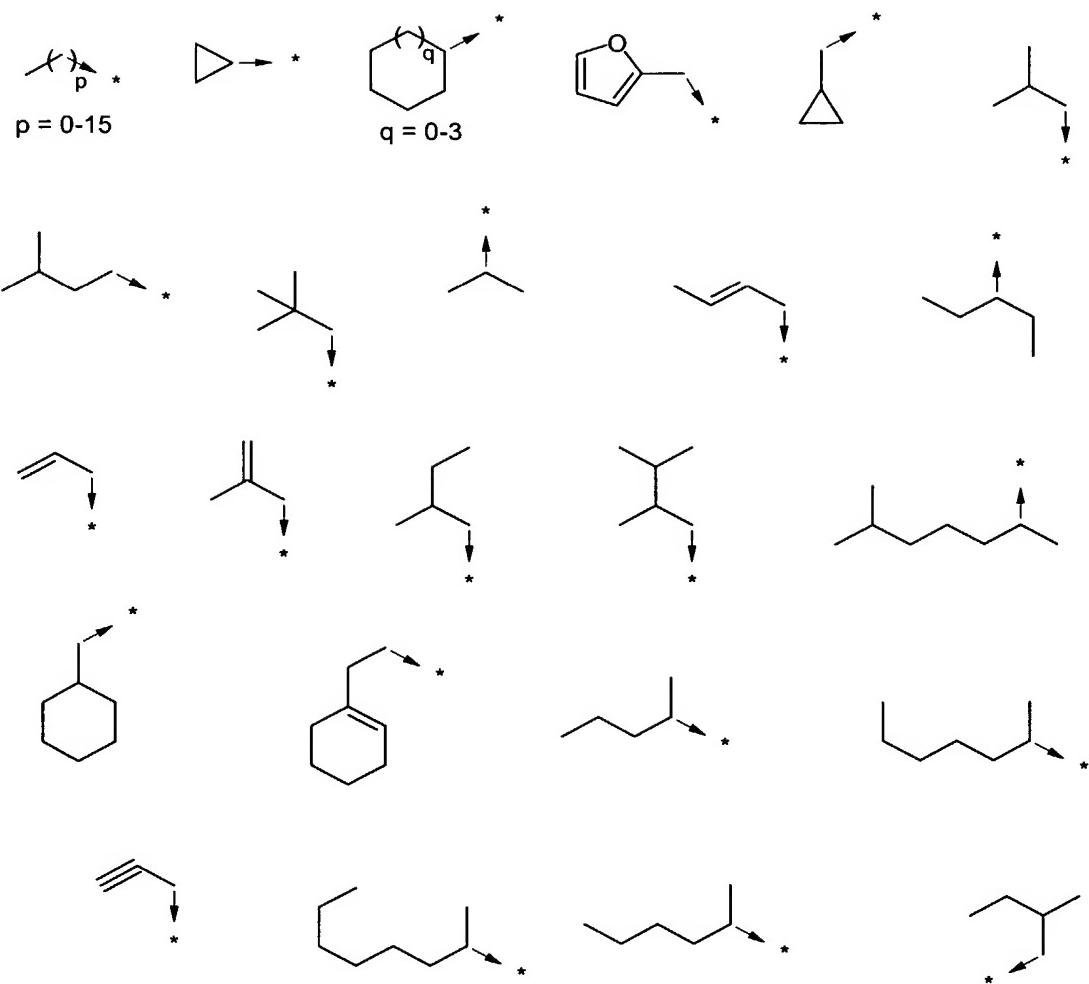
- 23 -



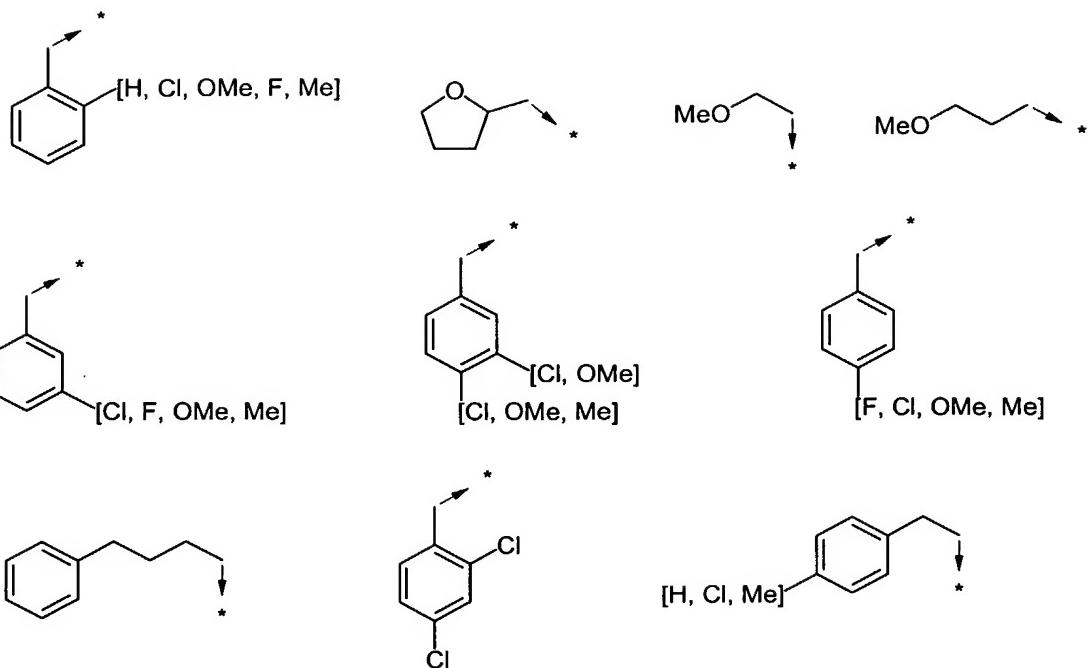
- 24 -



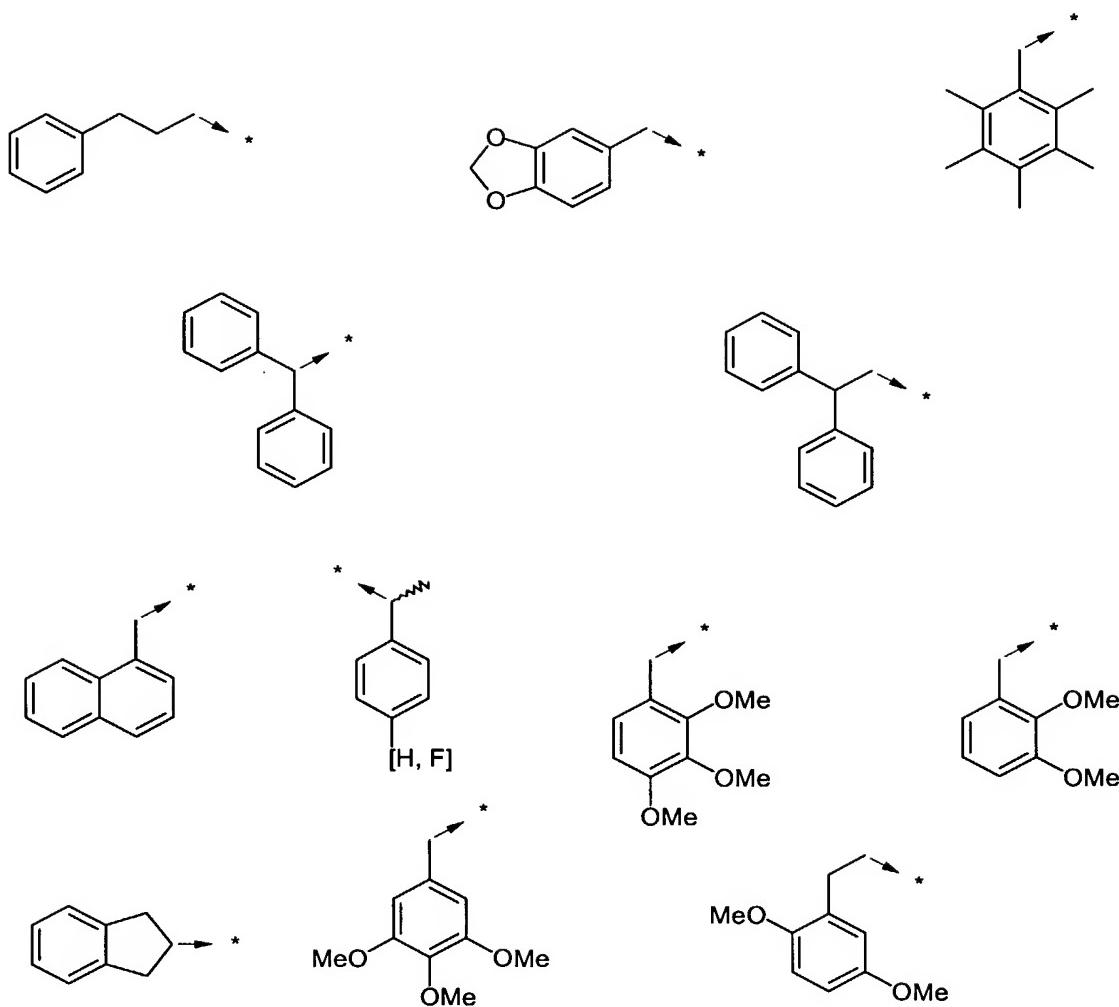
- 25 -



- 26 -

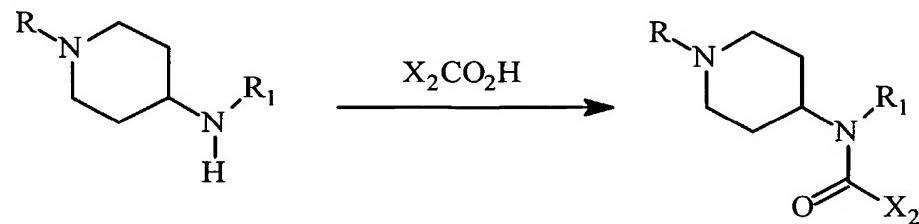


- 27 -



**A2b) Synthèse d'amides à partir d'acides carboxyliques**

Les synthèses d'amides à partir d'acides carboxyliques sont mises en œuvre selon le schéma réactionnel suivant :



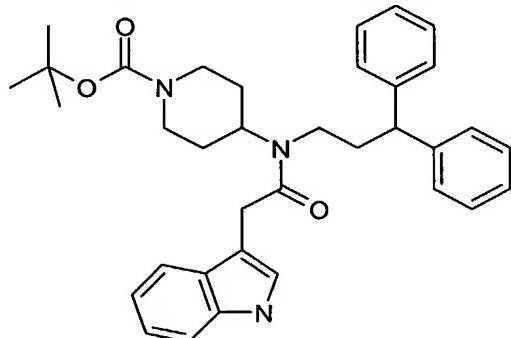
dans laquelle R représente méthyle ou Boc et X<sub>2</sub> a la signification indiquée ci-dessus.  
Il est à noter que dans le cas où R représente Boc, le produit ainsi obtenu est un produit final répondant à la formule I selon l'invention mais peut également être utilisé comme intermédiaire de synthèse.

La procédure générale est la suivante : l'acide carboxylique (1,1 à 2,5 éq.) dissout dans un solvant aprotique anhydre tel que le dichlorométhane, la diméthylformamide ou le tétrahydrofurane est activé avec du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide greffé sur résine (P-EDC, Novabiochem, 2,33 mmol/g, 1,3 à 3 éq.)

5 (Desai, M.C. ; Stephens Stramiello, L.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7685-7688). Ce mélange est agité 5 à 30 minutes à température ambiante. La 4-aminosubstitué-1-pipéridine prédissoute dans un solvant aprotique anhydre tel que le dichlorométhane, la diméthylformamide ou le tétrahydrofurane est alors ajouté et le mélange réactionnel agité à température ambiante 1 à 18 heures. Dans certains cas,

10 de la résine basique échangeuse d'ions (IRA-68, SAX) est ajoutée et le mélange à nouveau agité à température ambiante 1 à 18 heures. Les résines sont filtrées sur fritté ou sur cartouche de résine basique échangeuse d'ions (IRA-68, SAX) ou sur cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

15 **Exemple A2b :** Carboxylate de *tert*-butyl 4-[(3,4-diméthoxyphénéthyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)acétyl]amino]-1-pipéridine ( $C_{35}H_{41}N_3O_3$ ,  $M = 551,74$ )



512 mg (1,12 mmol, 1,4 éq.) de résine P-EDC est prégonflée dans le dichlorométhane. L'acide 2-(1*H*-indol-3-yl)acétique (153 mg, 0,875 mmol, 1,1 éq.)

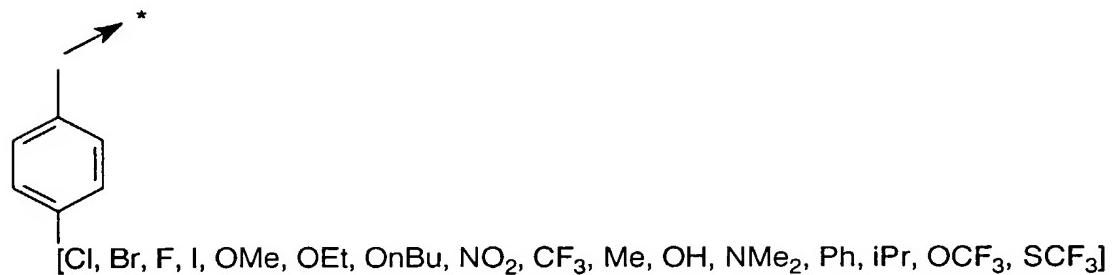
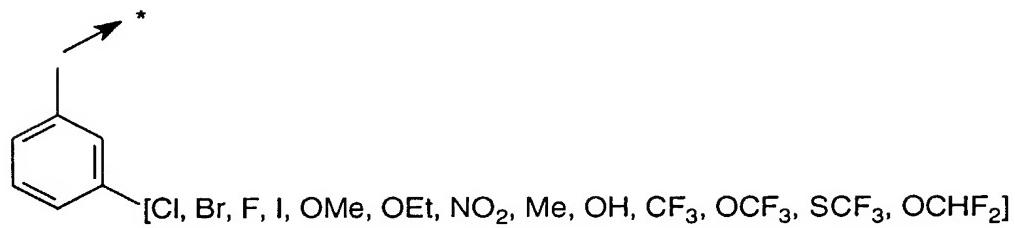
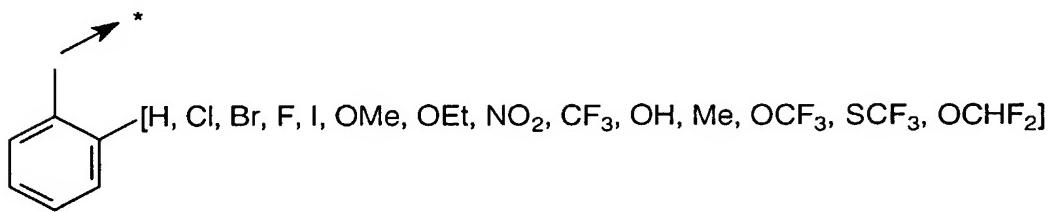
20 est ajouté et le mélange agité 10 minutes. Le carboxylate de *tert*-butyl 4-[(3,4-diphénylpropyl)amino]-1-pipéridine (292 mg, 0,8 mmol) dans le tétrahydrofurane est ajouté et la réaction agitée toute la nuit. 2 spatules de résine basique échangeuse d'ions IRA-68 sont ajoutées et la réaction agitée à nouveau toute la nuit. Les résines sont filtrées et le filtrat est concentré sous vide pour donner

25 250 mg (rdt = 86 %) d'une mousse jaune pâle.

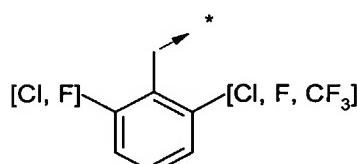
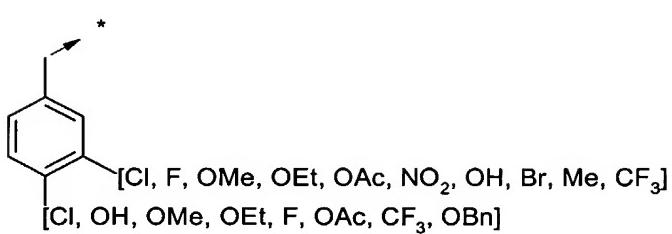
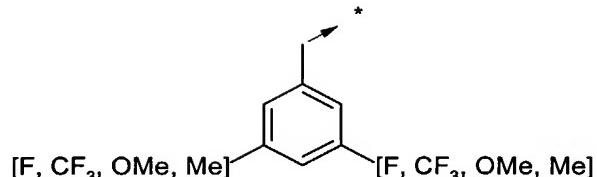
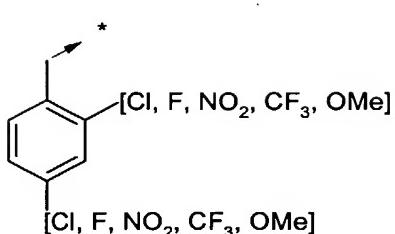
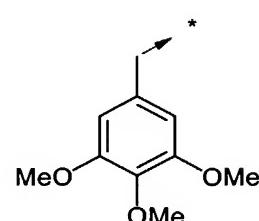
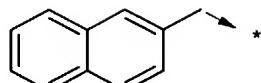
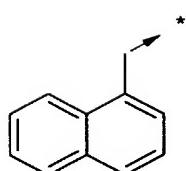
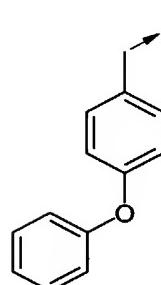
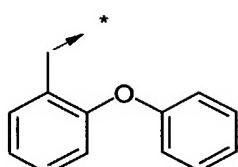
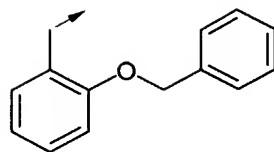
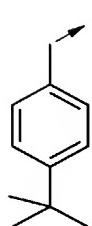
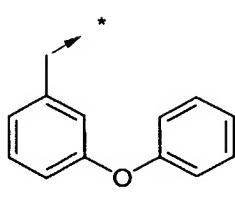
RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,63 (d,  $J = 8Hz$ , 1H) ; 7,44 (d,  $J = 8Hz$ , 1H) ; 7,36 (d,  $J = 8Hz$ , 1H) ; 7,26 (d,  $J = 8Hz$ , 1H) ; 7,2 (m, 6H) ; 7,13 (m, 3H) ; 7,1 (m, 2H) ; 6,68 (s, 1H) ; 4-3,75 (m, 4H) ; 3,65 (s, 1H) ; 3,2 (m, 1H) ; 3 (m, 1H) ; 2,75 (m,

1H) ; 2,26 (m, 3H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,13 (m, 2H). SM/CL : m/z = 552,4 (M+H).

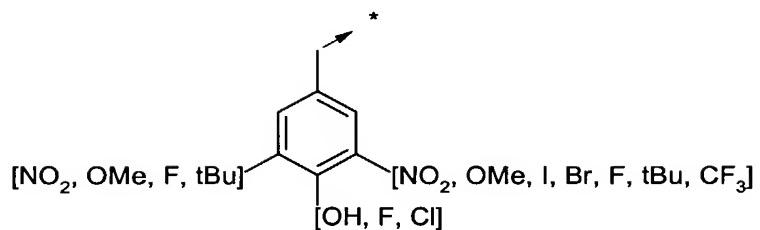
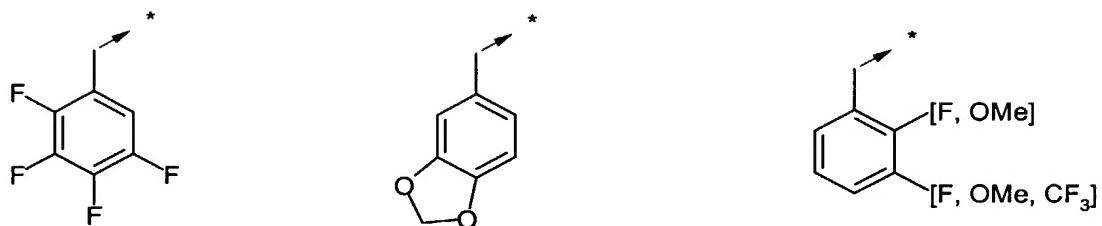
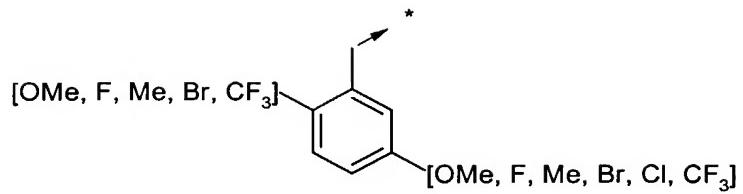
Une série d'amides a été synthétisée selon cette procédure. Les radicaux X<sub>2</sub> que l'on peut envisager sont les suivants :



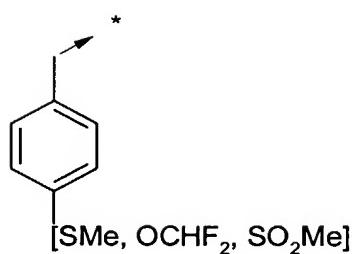
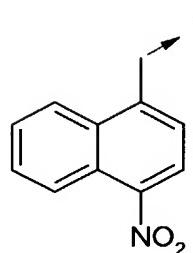
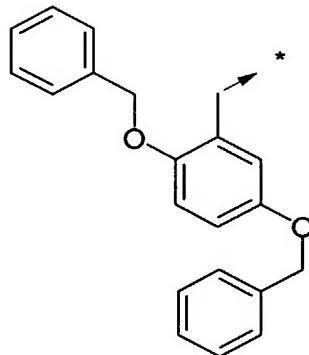
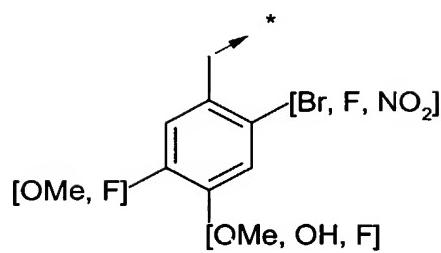
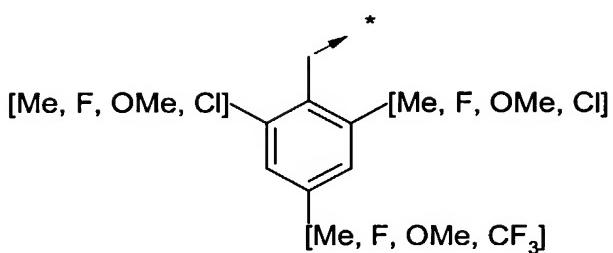
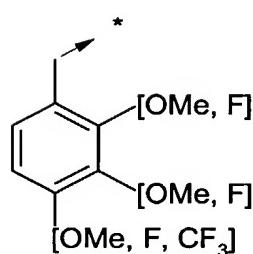
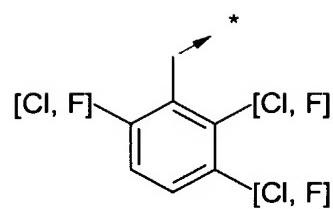
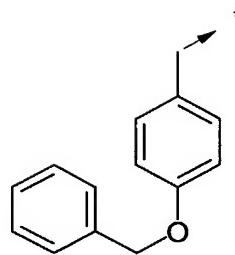
- 30 -



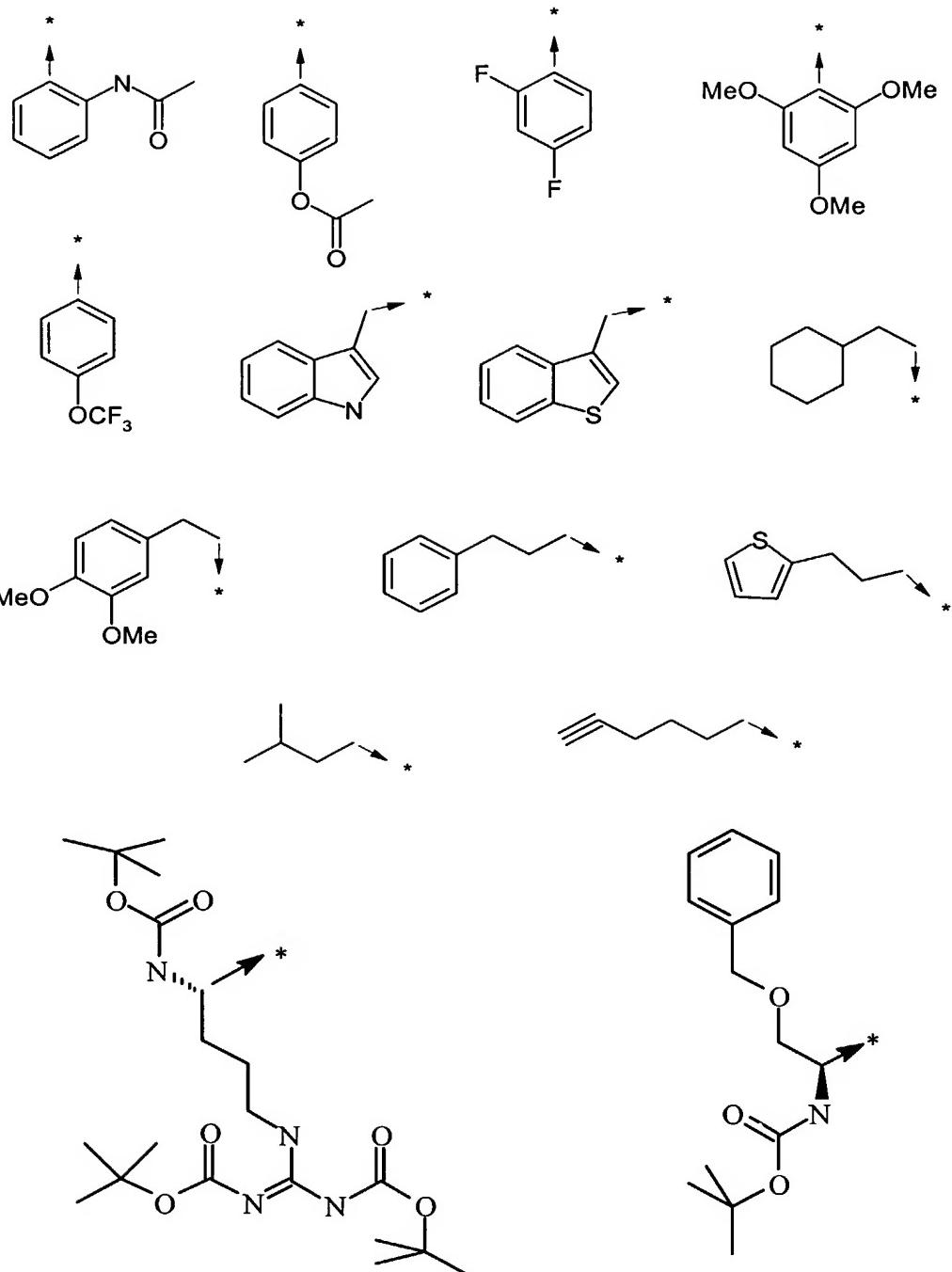
- 31 -



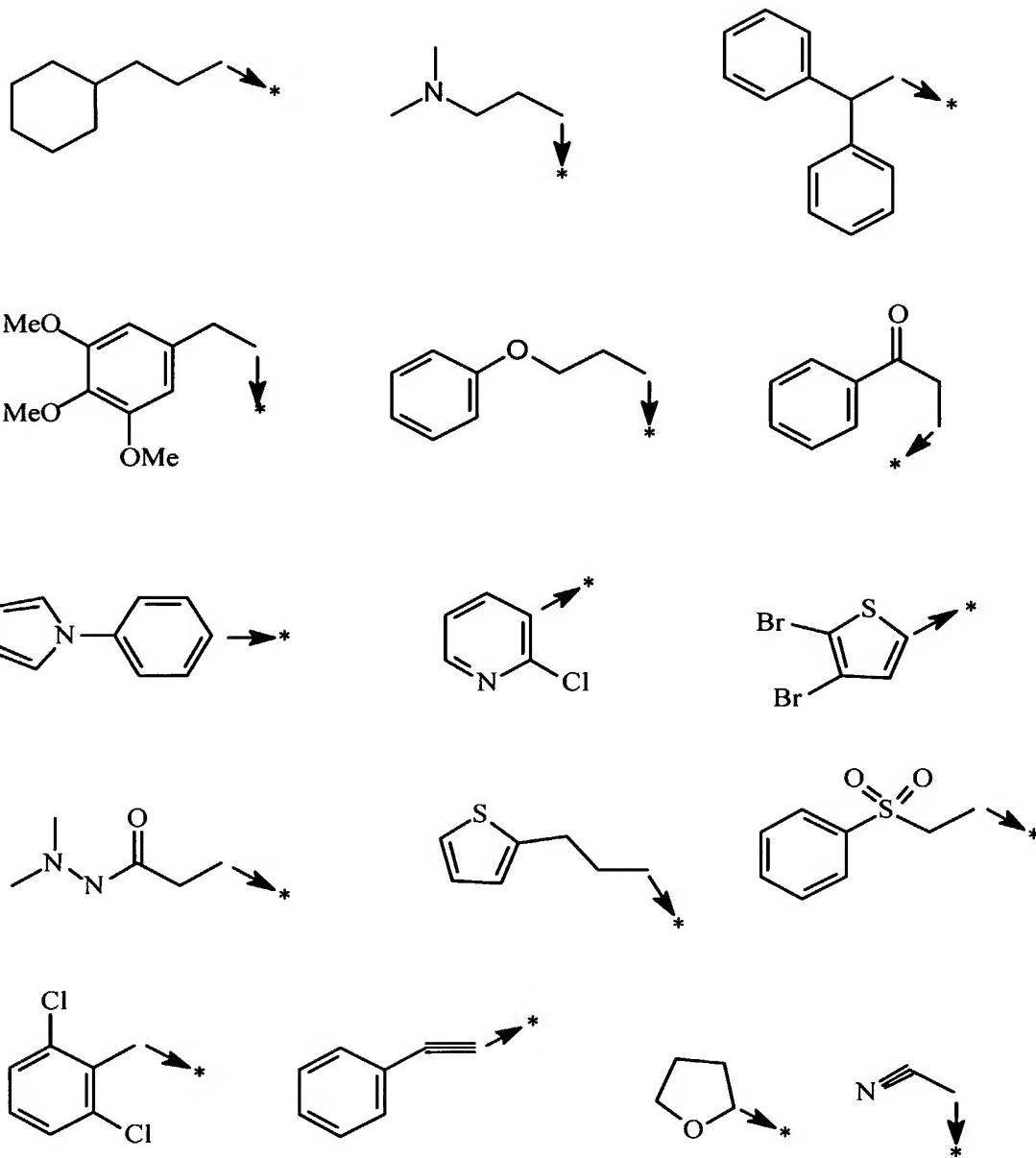
- 32 -

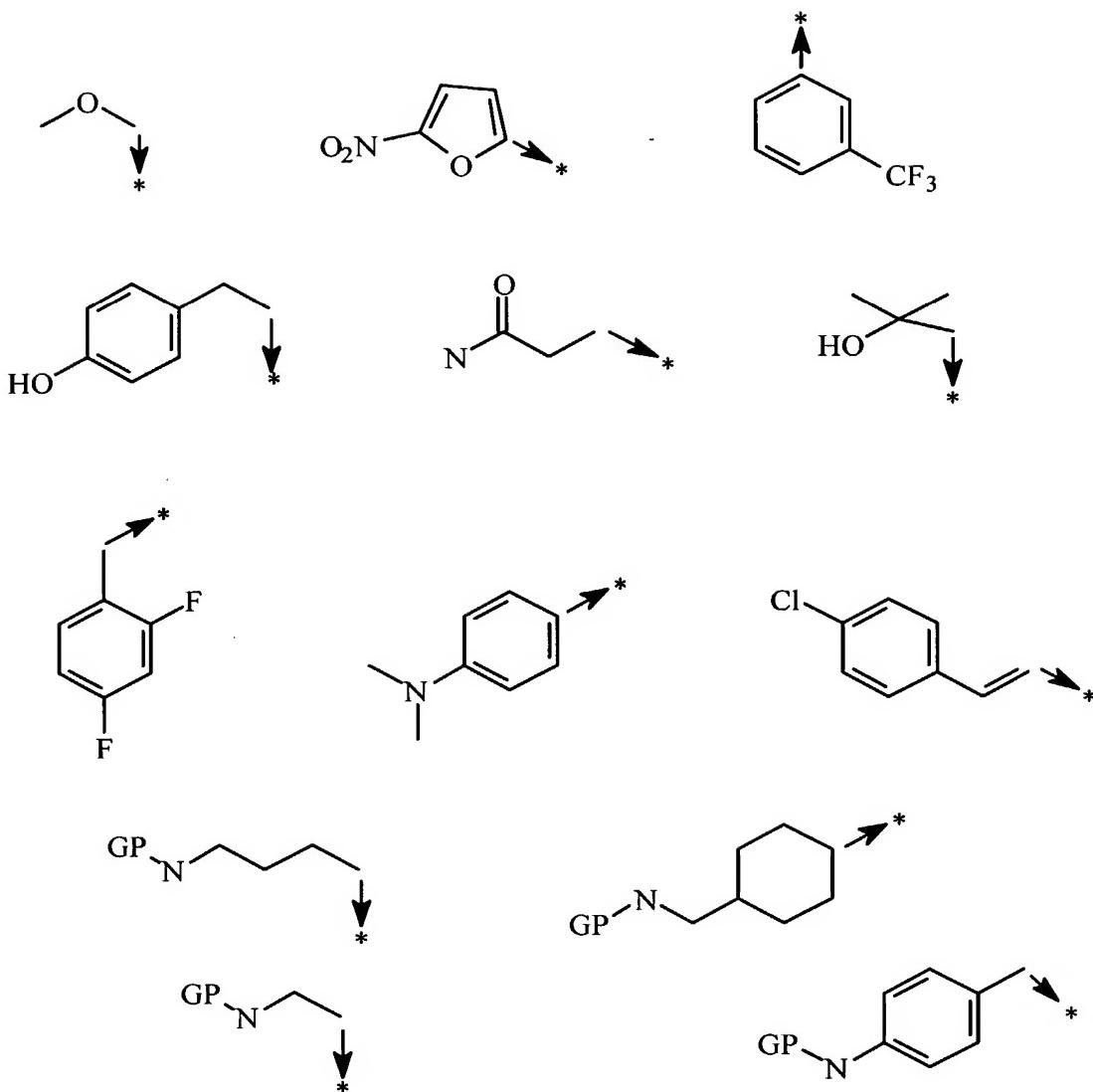


- 33 -



- 34 -

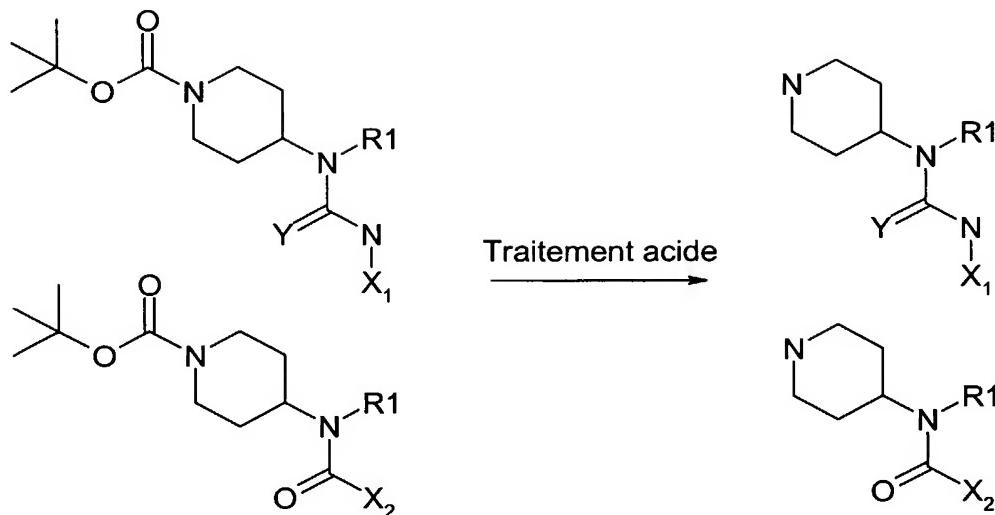




où le groupe protecteur (GP) représente H ou *tert*-butyloxycarbonyle.

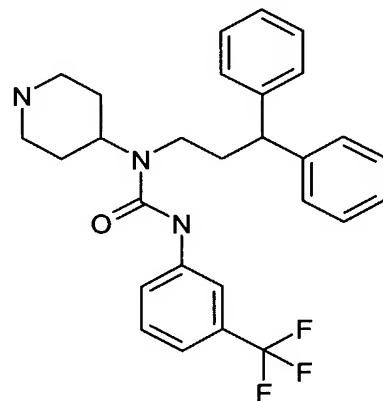
### A3) Synthèses de pipéridines 4-aminodisubstituées

La synthèse des pipéridines 4-aminodisubstituées selon l'invention, peut s'effectuer  
 5 par traitement acide des composés N-Boc précédemment décrits, suivant le schéma  
 réactionnel suivant :



Procédure générale : deux méthodes ont été utilisées pour effectuer la déprotection en milieu acides des urées, thiourées et amides précédemment décrits. La première 5 consiste à dissoudre le composé dans du dichlorométhane et additionner l'acide trifluoroacétique (5 à 20 éq.) tandis que dans la seconde une solution d'acide chlorhydrique dilué dans des solvants tels que l'acétate d'éthyle, le dioxane ou le diéthyléther (5 à 20 éq.) est utilisée. La réaction est agitée 1 à 4 heures à température ambiante. Dans certains cas, du dichlorométhane est ajouté et la phase organique est 10 lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide pour isoler la base libre.

Exemple A3 : Urée de N-(3,3-diphénylpropyl)-N-(4-pipéridinyl)-N'-[3-(trifluorométhyl)phényl] ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ ,  $M = 481,57$ )



15 A une solution de carboxylate de *tert*-butyl {[3-(trifluorométhyl)anilino]carbonyl} amino)-1-pipéridine (600 mg, 1,04 mmol)

5 dans le dichlorométhane est ajouté 1,6 ml (21 mmol, 20 éq.) d'acide trifluoroacétique. La réaction est agitée 90 minutes puis concentrée. Du dichlorométhane est ajouté et la phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide pour isoler 490 mg (rdt = 98 %) d'une mousse blanche.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,7 (s, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,44 (t, 1H) ; 7,28 (m, 9H) ; 7,18 (m, 2H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,26 (m, 2H) ; 3,11 (d,  $J = 10,8\text{Hz}$ , 2H) ; 2,7 (td,  $J = 2,4$  et  $12,4\text{Hz}$ , 2H) ; 2,38 (q,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H) ; 1,76 (d,  $J = 10\text{Hz}$ , 2H) ; 1,63 (qd,  $J = 4$  et  $12,4\text{Hz}$ , 2H). SM/CL : m/z = 482,2 (M+H).

15 Une série de 4-aminopipéridines a été synthétisée selon cette procédure. Les radicaux  $R_1$ ,  $X_1$  et  $X_2$  que l'on peut envisager sont ceux déjà illustrés aux points A1 et A2 ci-dessus.

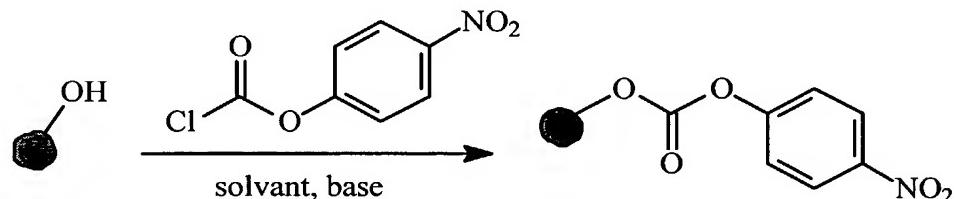
### B) Synthèse en phase solide de 4-aminopipéridines

Des 4-aminopipéridines ont été préparées par synthèse en phase solide en partant de 15 la résine de Wang.

#### B1) Préparation de la résine

##### B1a) Préparation de la résine carbonate de *p*-nitrophényle de Wang

Elle s'effectue selon le schéma suivant

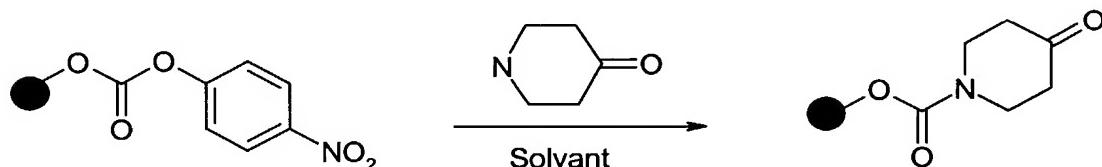


20 Cette résine a été préparée à partir de la résine de Wang (fournie par Bachem ou Novabiochem) avec des taux de charge supérieurs à 0,89 mmol/g, suivant la procédure décrite dans la littérature (Bunin, B.A. *The Combinatorial Index*, Academic Press, 1998, p. 62-63 ; Dressman, B.A. ; Spangle, L.A. ; Kaldor, S.W. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 937-940 ; Hauske, J.R. ; Dorff, P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1589-1592; Cao, J. ; Cuny, G.D. ; Hauske, J.R. *Molecular Diversity* 1998, 3, 173-179) : de la N-méthylmorpholine ou de la pyridine et du chloroformiate de 4-nitrophényle sont successivement additionnés à la résine de Wang prégonflée dans 25

du dichlorométhane ou du tétrahydrofurane à température ambiante. Le mélange est agité toute la nuit. La résine est lavée avec du tétrahydrofurane, du diéthyléther et du dichlorométhane puis séchée *in vacuo* à 50° C toute la nuit.

**B1b) Préparation de la résine carbamate de pipéridone**

5 Elle s'effectue selon le schéma suivant



Au chlorhydrate hydraté de pipéridone dilué dans de la diméthylformamide est ajoutée de la triéthylamine (1 éq.) et du tamis moléculaire. Le mélange est chauffé 10 jusqu'à dissolution complète de la cétone. Cette solution est ajoutée à la résine carbonate de *p*-nitrophényle de Wang (0,05 éq.) prégonflée dans la diméthylformamide. Après 24 à 72 heures d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée puis lavée plusieurs fois avec de la diméthylformamide, du tétrahydrofurane, du diéthyléther et du dichlorométhane.

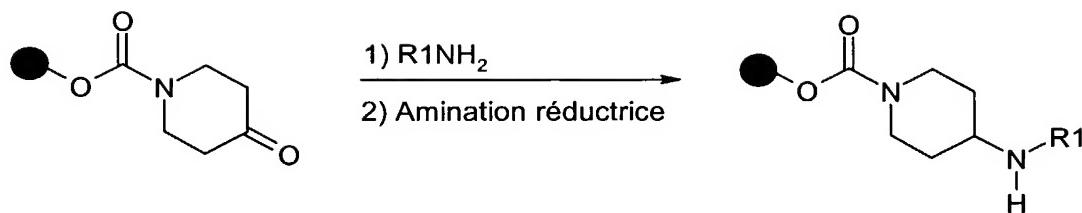
15 **Préparation 2**

2,5 g de la résine carbonate de *p*-nitrophényle de Wang (taux de charge de 0,88 mmol/g, 2,2 mmol) est prégonflée dans 100 ml de diméthylformamide. Dans le même temps, 6,7 g (44 mmol, 20 éq.) de chlorhydrate hydraté de pipéridone, 4,45 g (44 mmol, 20 éq.) de triéthylamine et trois spatules de tamis moléculaire sont chauffés dans 100 ml de diméthylformamide jusqu'à dissolution complète. La solution jaunâtre est versée chaude sur la résine et le mélange agité 40 heures à température ambiante. La résine est filtrée puis lavée avec de la diméthylformamide, du tétrahydrofurane, du diéthyléther et du dichlorométhane (3 fois chaque solvant) puis séchée sous vide. 2,4 g de résine jaune pâle sont isolés avec un taux de charge 20 de 0,88 mmol/g calculé d'après l'analyse élémentaire de l'azote.

**B2) Amination réductrice sur support solide**

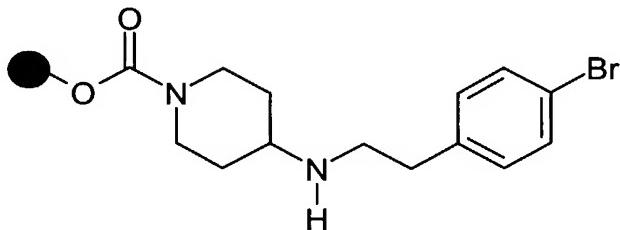
Elle s'effectue selon le schéma suivant :

- 39 -



La procédure générale est la suivante : à la résine cétonique prégonflée dans le triméthylorthoformiate (TMOF) est ajoutée l'amine primaire (5 à 10 éq.) puis le mélange est soniqué. On ajoute ensuite le complexe de borane pyridine (8 M, 5 à 5 10 éq.) et le mélange est agité 12 à 72 heures. La résine est filtrée, lavée avec des solvants tels que le dichlorométhane, la diméthylformamide et le tétrahydrofurane puis séchée sous vide (Pelter, A.; Rosser, R.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1984, 717-720 ; Bomann, M.D.; Guch, I.C.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5995-5996 ; Khan, N.M.; Arumugam, V.; Balasubramanian, S. *Tetrahedron Lett.* 10 1996, 37, 4819-4822).

### Préparation 3



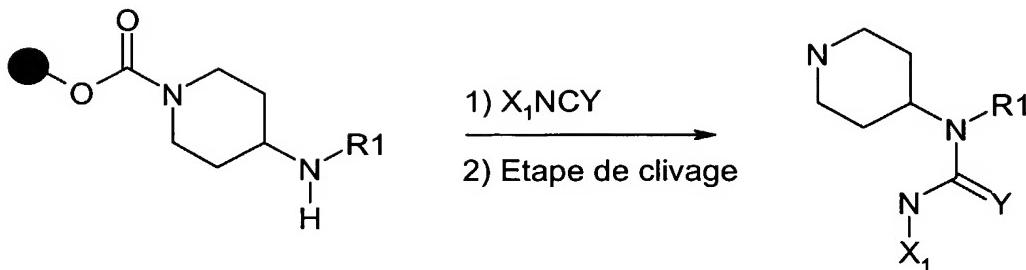
300 mg (taux de charge de 0,88 mmol/g, 0,27 mmol) de résine cétonique sont prégonflés dans le TMOF. On ajoute ensuite la 4-bromophénéthylamine (540 mg, 15 420 µl, 2,7 mmol, 10 éq.) puis le complexe de borane pyridine (8 M, 338 µl, 2,7 mmol, 10 éq.). Le mélange est agité 56 heures à température ambiante. La résine est filtrée, rincée successivement avec du dichlorométhane, du diméthylformamide, du tétrahydrofurane et du dichlorométhane puis séchée sous vide. 340 mg de résine jaune pâle sont ainsi obtenus avec un taux de charge de 0,81 mmol/g calculé d'après 20 l'analyse élémentaire de l'azote.

### **B3) Fonctionnalisation**

#### B3a) Fonctionnalisation avec des isocyanates ou des isothiocyanates

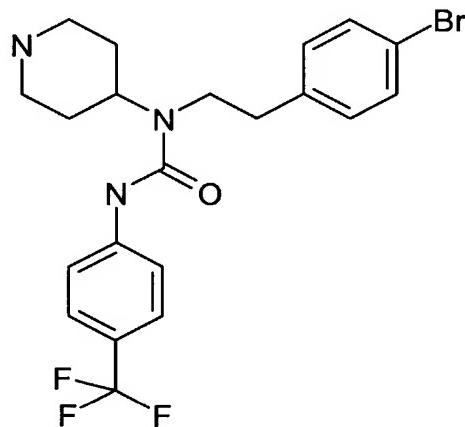
Elle s'effectue selon le schéma

- 40 -



La procédure générale est la suivante : la résine "amine secondaire" est prégonflée dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le diméthylformamide avant l'addition d'isocyanate ou d'isothiocyanate (3 à 10 éq.). Le mélange est agité 1 à 24 heures à température ambiante. La résine est alors filtrée, lavée avec des solvants tels que le dichlorométhane, le diméthylformamide et le tétrahydrofurane puis séchée sous vide. Le clivage de la résine s'effectue en présence d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique et une agitation de 30 minutes à 4 heures. La résine est rincée au dichlorométhane puis le filtrat est concentré sous vide. Dans certains cas le filtrat est redissout dans du dichlorométhane puis désalifié avec une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est évaporée sous vide pour donner la base libre.

Exemple B3a : Urée de N-(4-bromophénéthyl)-N-(4-pipéridinyl)-  
N'-[4-(trifluorométhyl) phényl] ( $C_{21}H_{23}BrF_3N_3O$ ,  $M = 470,3$ )



15

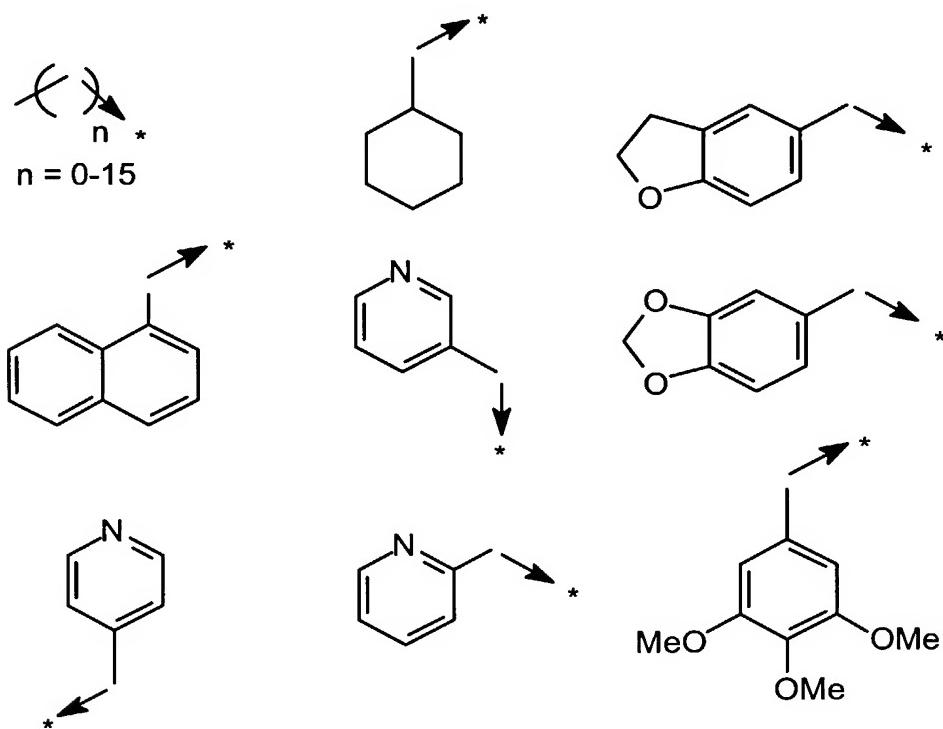
55 mg (50  $\mu\text{mol}$ ) de la résine (voir préparation 3) sont prégonflés dans du dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite le 4-trifluorophénylesiocyanate (28 mg, 150  $\mu\text{mol}$ , 3 éq.) et le tout est agité toute la nuit. La résine est filtrée, rincée au tétrahydrofurane, au diméthylformamide, au tétrahydrofurane puis au dichlorométhane avant d'être séchée sous vide. On agite ensuite 1,5 heure en présence de 800  $\mu\text{l}$  d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide

- 41 -

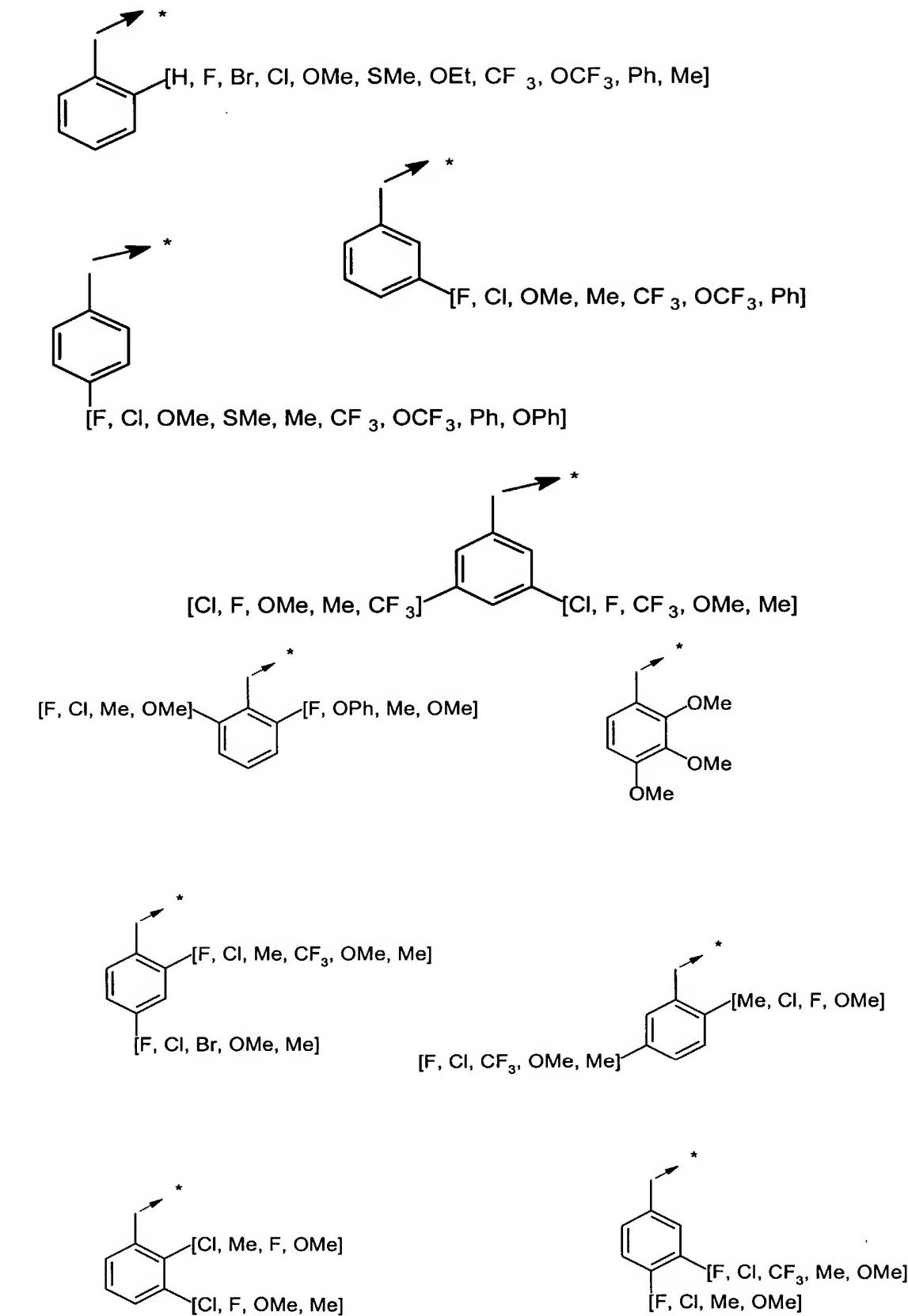
trifluoroacétique. La résine est filtrée et rincée au dichlorométhane, le filtrat est concentré, redilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. 6 mg d'une huile brune (rdt = 25 %) sont ainsi isolés.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,53 (m, 4H); 7,44 (d,  $J = 6,8\text{Hz}$ , 2H); 7,21 (d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 2H); 4,1 (m, 1H); 3,53 (t,  $J = 7,2\text{Hz}$ , 2H); 3,12 (d,  $J = 12,8\text{Hz}$ , 2H); 2,89 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H); 2,7 (m, 2H); 1,73 (m, 4H). SM/CL : m/z = 472,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

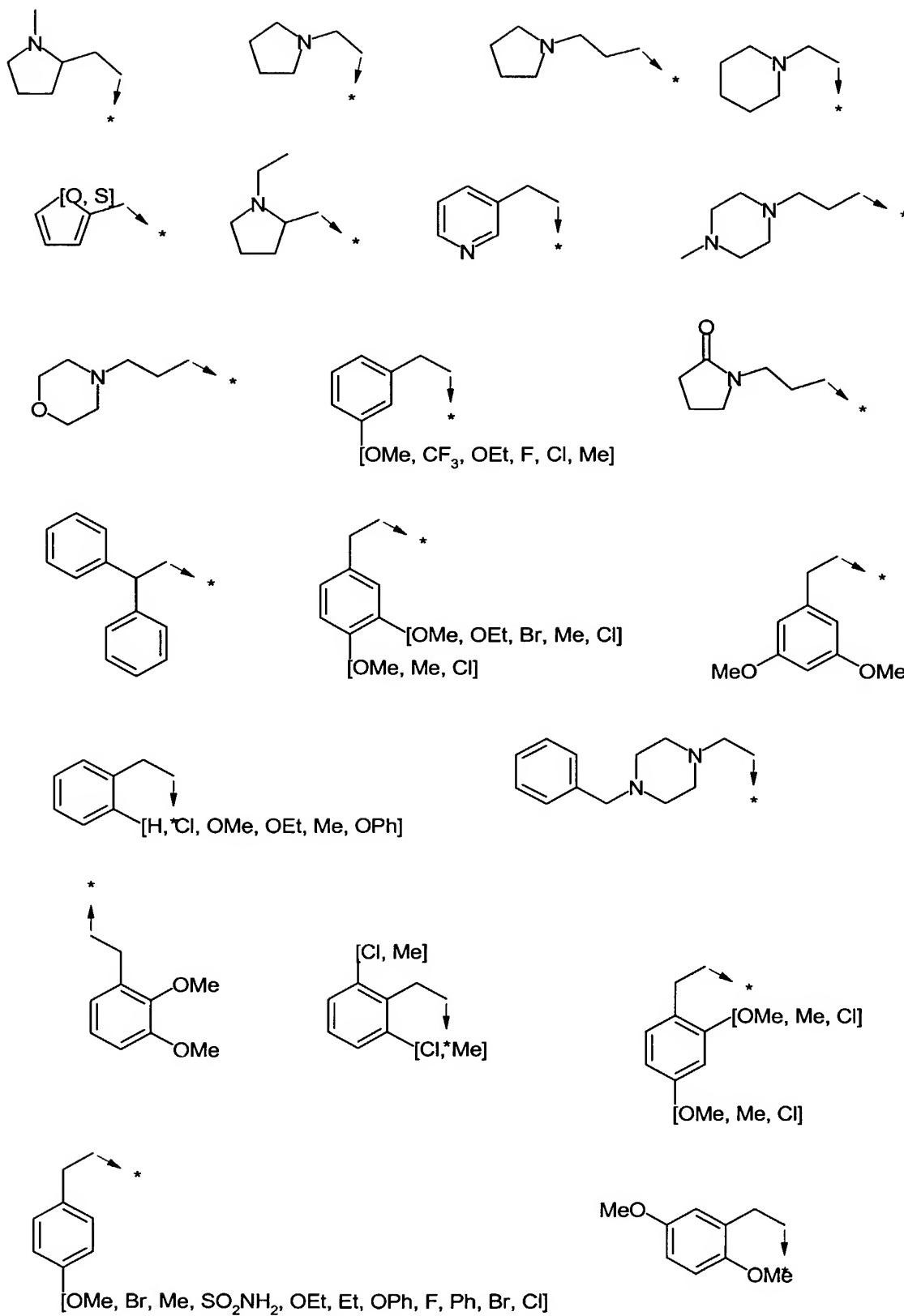
Une série d'urées ( $\text{Y} = \text{O}$ ) et de thiourées ( $\text{Y} = \text{S}$ ) a été synthétisée selon cette procédure. Les radicaux  $\text{R}_1$  que l'on peut envisager sont les suivants :



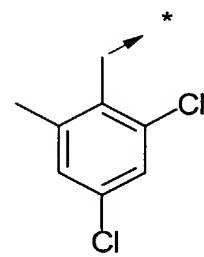
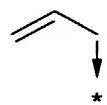
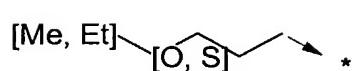
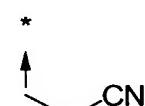
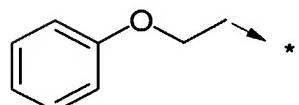
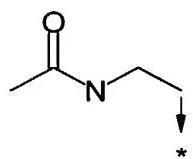
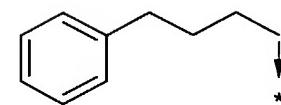
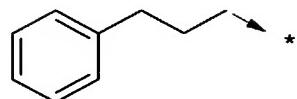
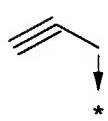
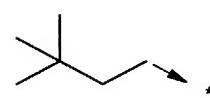
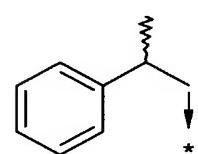
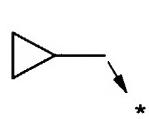
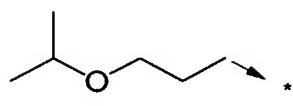
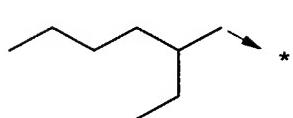
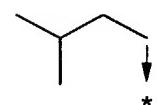
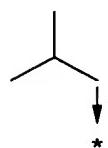
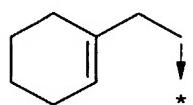
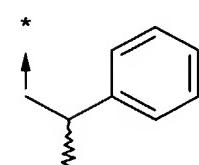
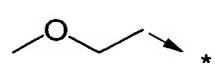
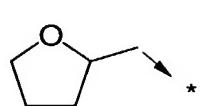
- 42 -



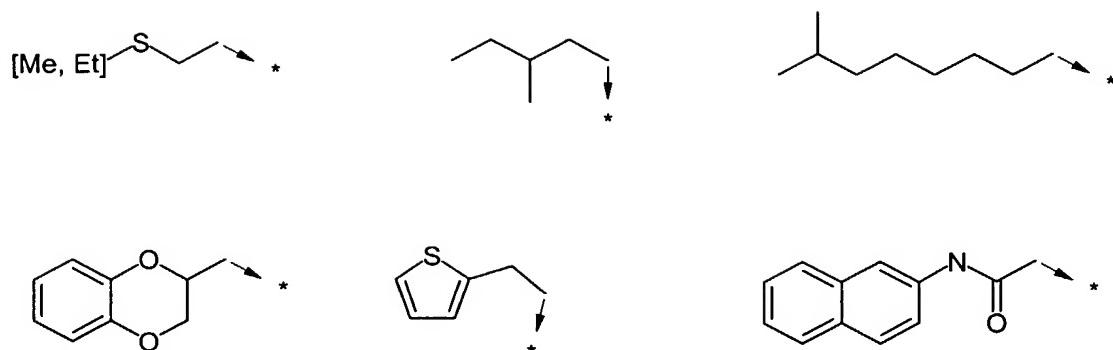
- 43 -



- 44 -



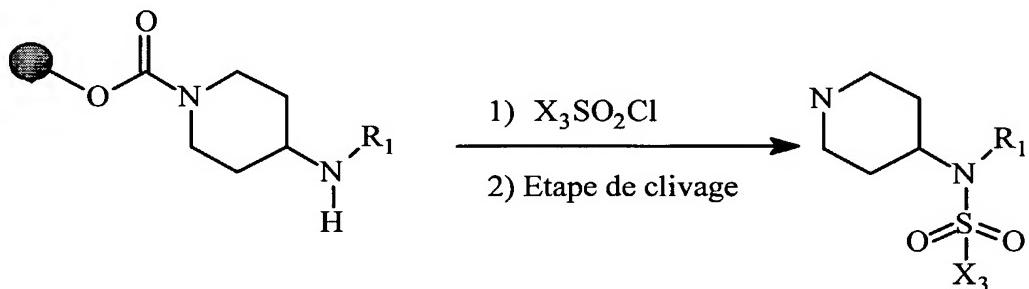
- 45 -



Les radicaux  $X_1$  que l'on peut envisager sont ceux illustrés au point A ci-dessus.

### **B3b) Fonctionnalisation avec des chlorures de sulfonyles**

Elle s'effectue selon le schéma suivant

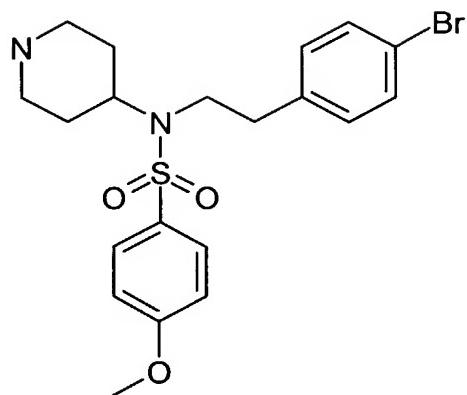


5

Procédure générale : la résine "amine secondaire" est prégonflée dans des solvants comme le dichlorométhane, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane. Puis le chlorure de sulfonyle (5 à 10 éq.) et la triéthylamine (6 à 12 éq.) sont ajoutés et le mélange agité de 12 à 24 heures à température ambiante. La résine est filtrée, lavée avec des solvants tels que le dichlorométhane, le diméthylformamide et le tétrahydrofurane, puis séchée sous vide. On agite ensuite la résine de 1 à 4 heures en présence d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique. La résine est rincée au dichlorométhane puis le filtrat est concentré sous vide. Dans certains cas le filtrat est redissout dans du dichlorométhane puis désalifié avec une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est évaporée sous vide pour donner la base libre.

Exemple B3b : Sulfonamide de N-(4-bromophénéthyl)-4-méthoxy-N-(4-pipéridinyl) phényle ( $C_{20}H_{25}BrN_2O_3S$ ,  $M = 453,4$ )

- 46 -

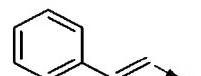
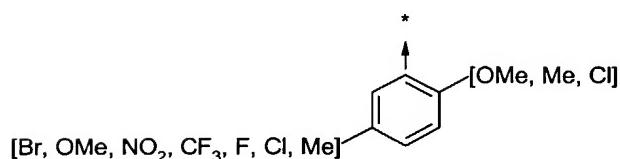
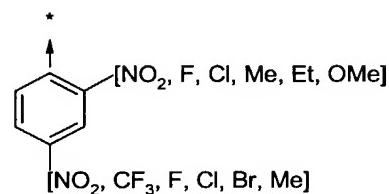
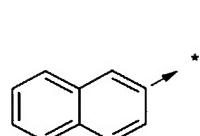
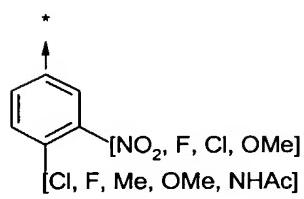
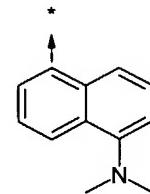
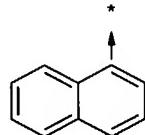
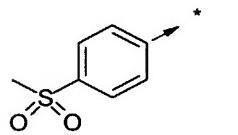
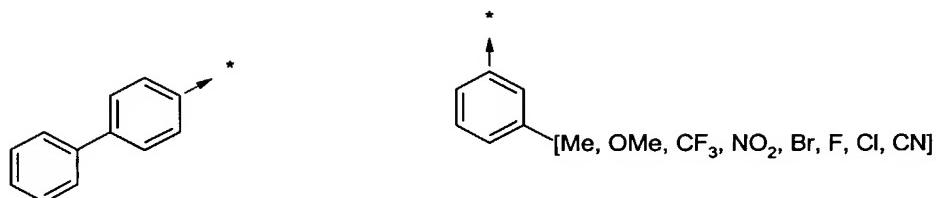
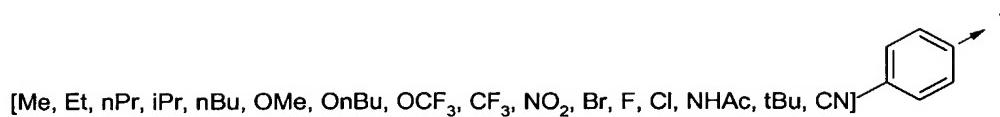
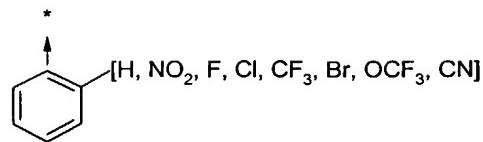


55 mg (50 µmol) de résine (voir préparation 3) sont prégonflés dans du dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite la triéthylamine (42 µl, 300 µmol, 6 éq.) puis le chlorure de 4-méthoxybenzène sulfonyle (51,5 mg, 250 µmol, 5 éq.) et le tout  
 5 est agité toute la nuit. La résine est filtrée, rincée au tétrahydrofurane, au diméthylformamide, au tétrahydrofurane puis au dichlorométhane avant d'être séchée sous vide. On répète la réaction une seconde fois pour avoir une substitution complète. On ajoute 800 µl d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide  
 10 trifluoroacétique et on agite 1,5 heure à température ambiante. La résine est filtrée et rincée au dichlorométhane. Le filtrat est concentré, redilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. 14 mg d'une huile brune (rdt = 63 %) ont ainsi été isolés.

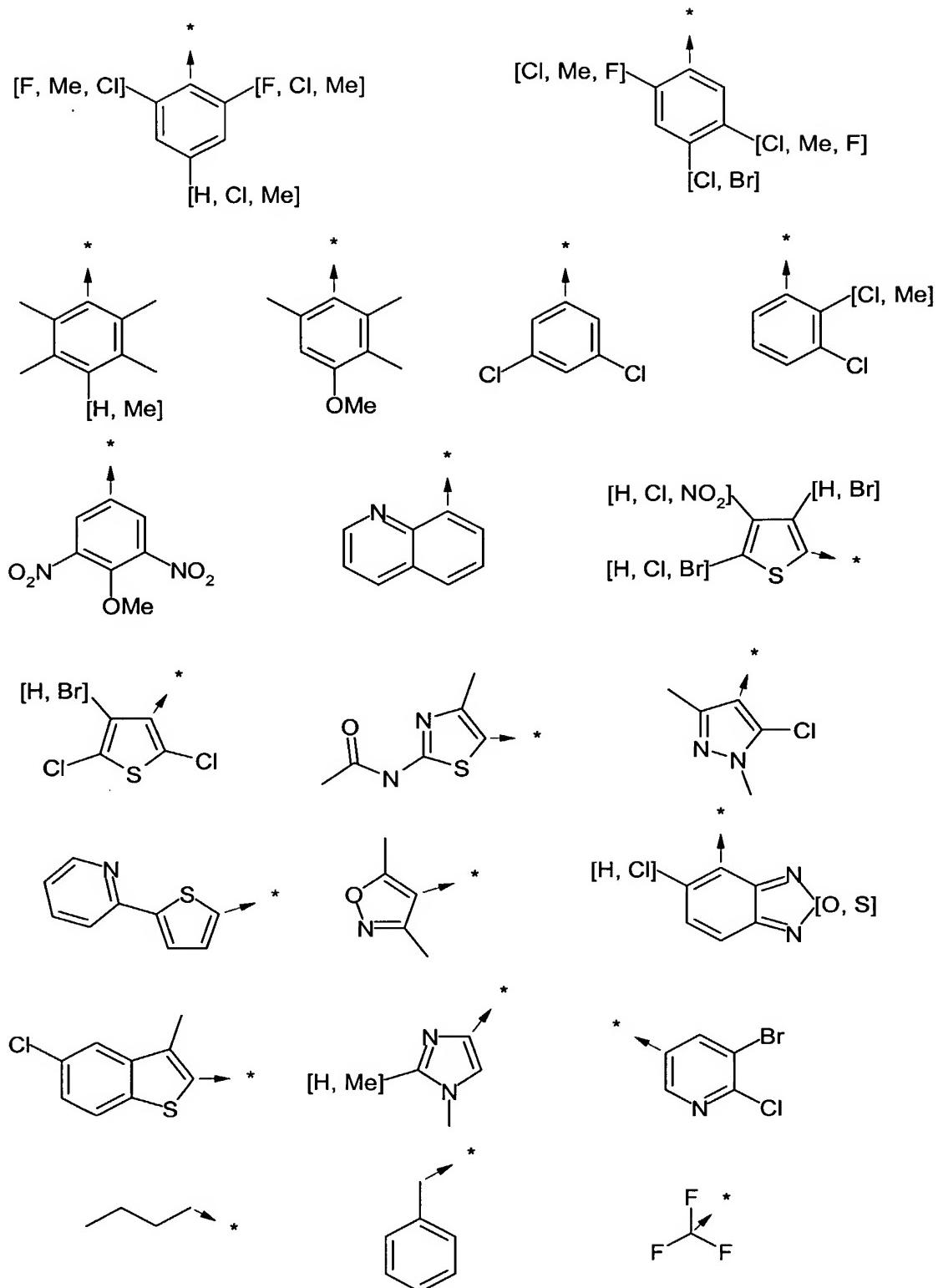
15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ : 7,8 (dd, J = 2,8 et 10Hz, 2H); 7,44 (dd, J = 1,2 et 6,8Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,07 (dd, J = 3,2 et 10Hz, 2H); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,72 (m, 1H); 3,3 (m, 2H); 3,04 (d, J = 12,8Hz, 2H); 2,92 (t, J = 8,4Hz, 2H); 2,6 (t, J = 12,4Hz, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,47 (d large, J = 10Hz, 2H). SM/CL : m/z = 455 (M+H).

Une série de sulfonamides a été synthétisée selon cette procédure. Les radicaux R<sub>1</sub>  
 que l'on peut envisager sont ceux illustrés aux points A et B3a ci-dessus. Les  
 20 radicaux X<sub>3</sub> que l'on peut envisager sont les suivants :

- 47 -



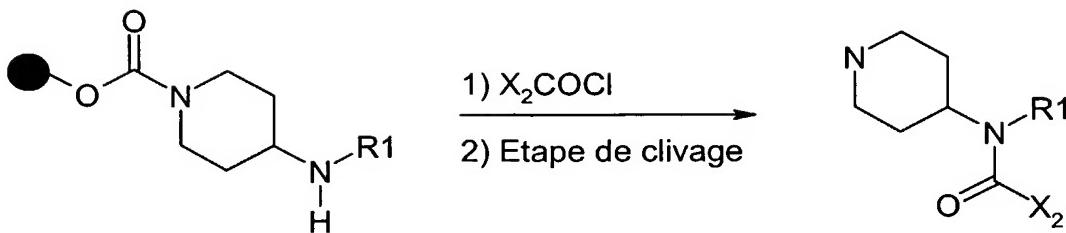
- 48 -



B3c) Fonctionnalisation avec des chlorures d'acides

Elle s'effectue selon le schéma suivant

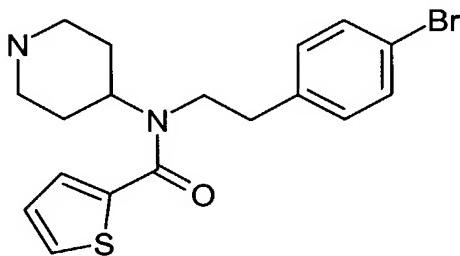
- 49 -



Procédure générale : la résine "amine secondaire" est prégonflée dans des solvants comme le dichlorométhane, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane. Puis le chlorure d'acide (5 à 10 éq.) et la triéthylamine (6 à 12 éq.) sont ajoutés et le mélange agité de 12 à 24 heures à température ambiante. La résine est filtrée, lavée avec des solvants tels que le dichlorométhane, le diméthylformamide et le tétrahydrofurane, puis séchée sous vide. On agite ensuite la résine de 1 à 4 heures en présence d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique. La résine est rincée au dichlorométhane puis le filtrat est concentré sous vide. Dans certains cas le filtrat est redissout dans du dichlorométhane puis désalifié avec une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est évaporée sous vide pour donner la base libre.

Exemple B3c : Carboxamide de N-(4-bromophénéthyl)-N-(4-pipéridinyl)-2-thiophène ( $C_{18}H_{21}BrN_2OS$ ,  $M = 393,3$ )

15

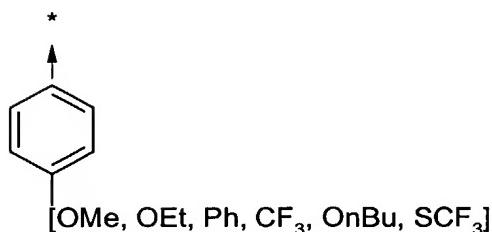
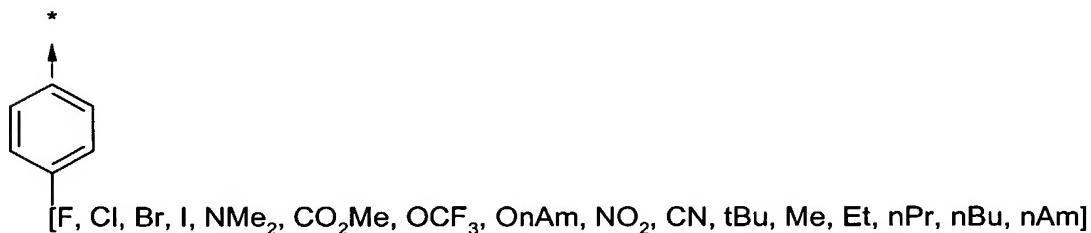
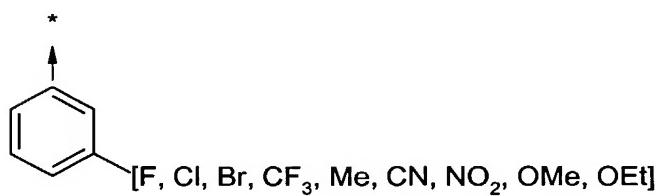
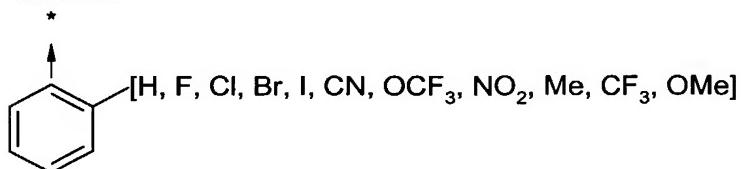


55 mg (50  $\mu\text{mol}$ ) de la résine (voir préparation 3) sont prégonflés dans du tétrahydrofurane anhydre. On ajoute ensuite la triéthylamine (42  $\mu\text{l}$ , 300  $\mu\text{mol}$ , 6 éq.) puis le chlorure de 2-thiophène carbonyle (37 mg, 250  $\mu\text{mol}$ , 5 éq.) et le tout est agité toute la nuit. La résine est filtrée, rincée au tétrahydrofurane, à la diméthylformamide, au tétrahydrofurane puis au dichlorométhane avant d'être séchée sous vide. On ajoute 800  $\mu\text{l}$  d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique et on agite 1,5 heure à température ambiante. La résine est filtrée et rincée au dichlorométhane. Le filtrat est concentré, redilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Pour obtenir 10 mg d'une huile brune (rdt = 50 %).

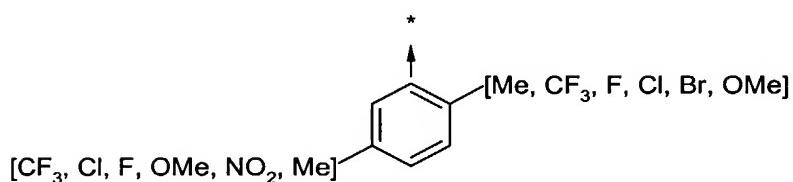
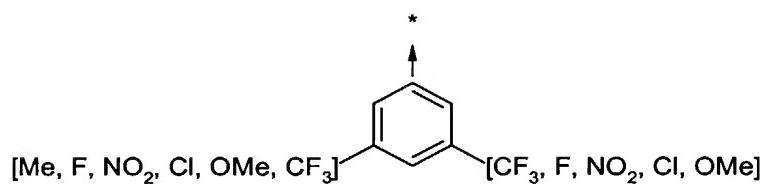
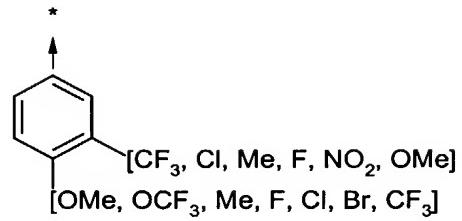
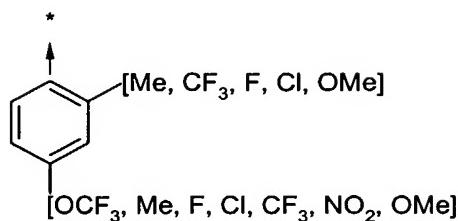
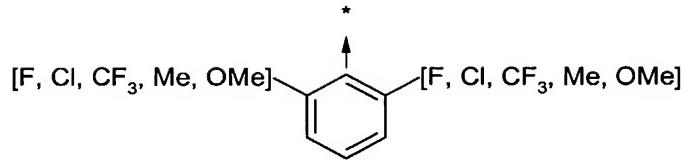
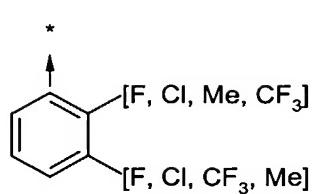
- 50 -

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,64 (dd,  $J = 0,8$  et  $4,8\text{Hz}$ , 1H); 7,44 (d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 2H); 7,36 (d,  $J = 3,6\text{Hz}$ , 1H); 7,14 (m, 3H); 4,11 (m, 1H); 3,61 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H); 3,09 (d,  $J = 12\text{Hz}$ , 2H); 2,92 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,7 (m, 2H).  
SM/CL : m/z = 393,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

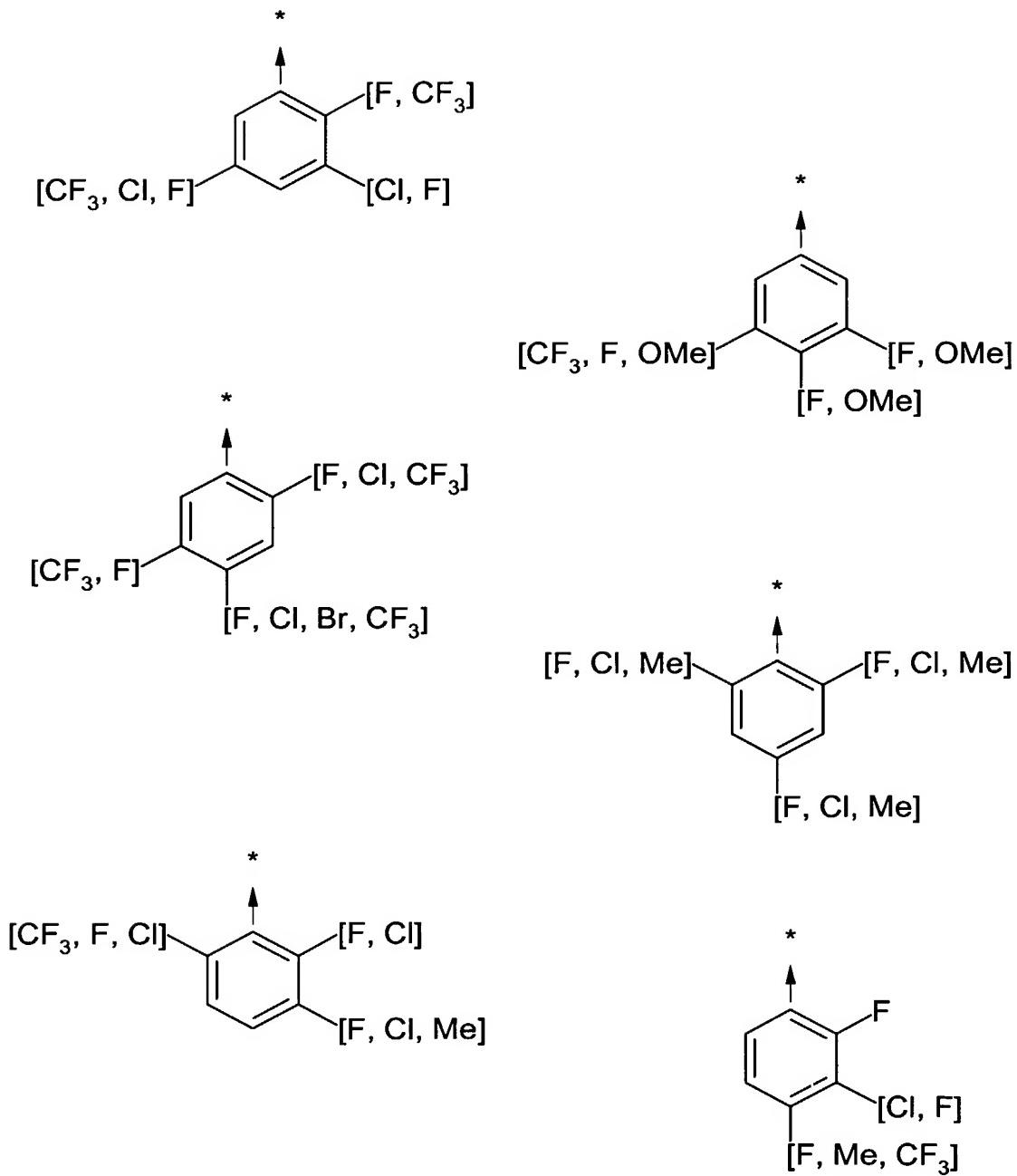
- 5 Une série d'amides a été synthétisée selon cette procédure. Les groupes  $\text{R}_1$  envisagés sont ceux illustrés aux points A et B3a ci-dessus. Les groupes  $\text{X}_2$  sont illustrés ci-dessous.



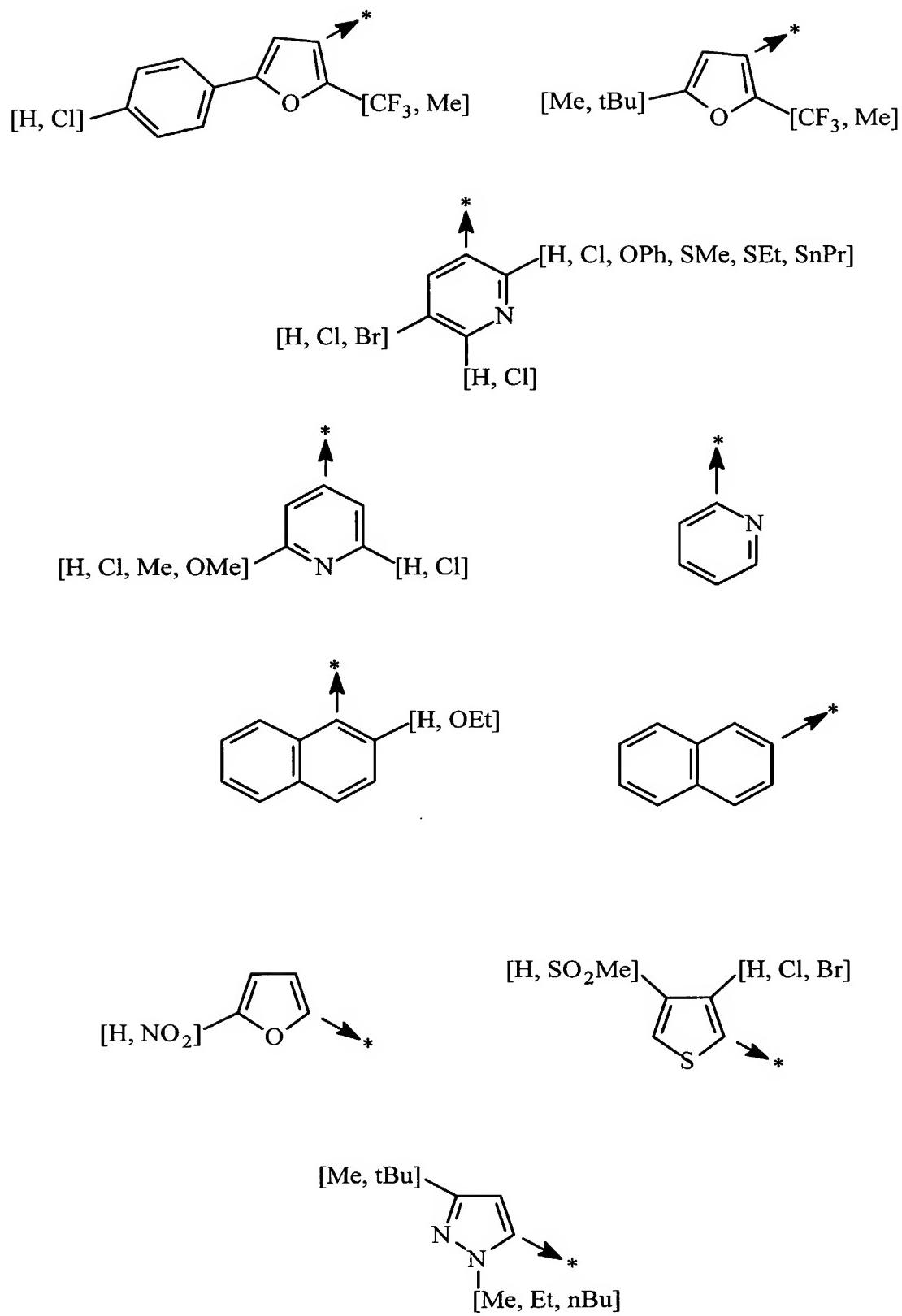
- 51 -



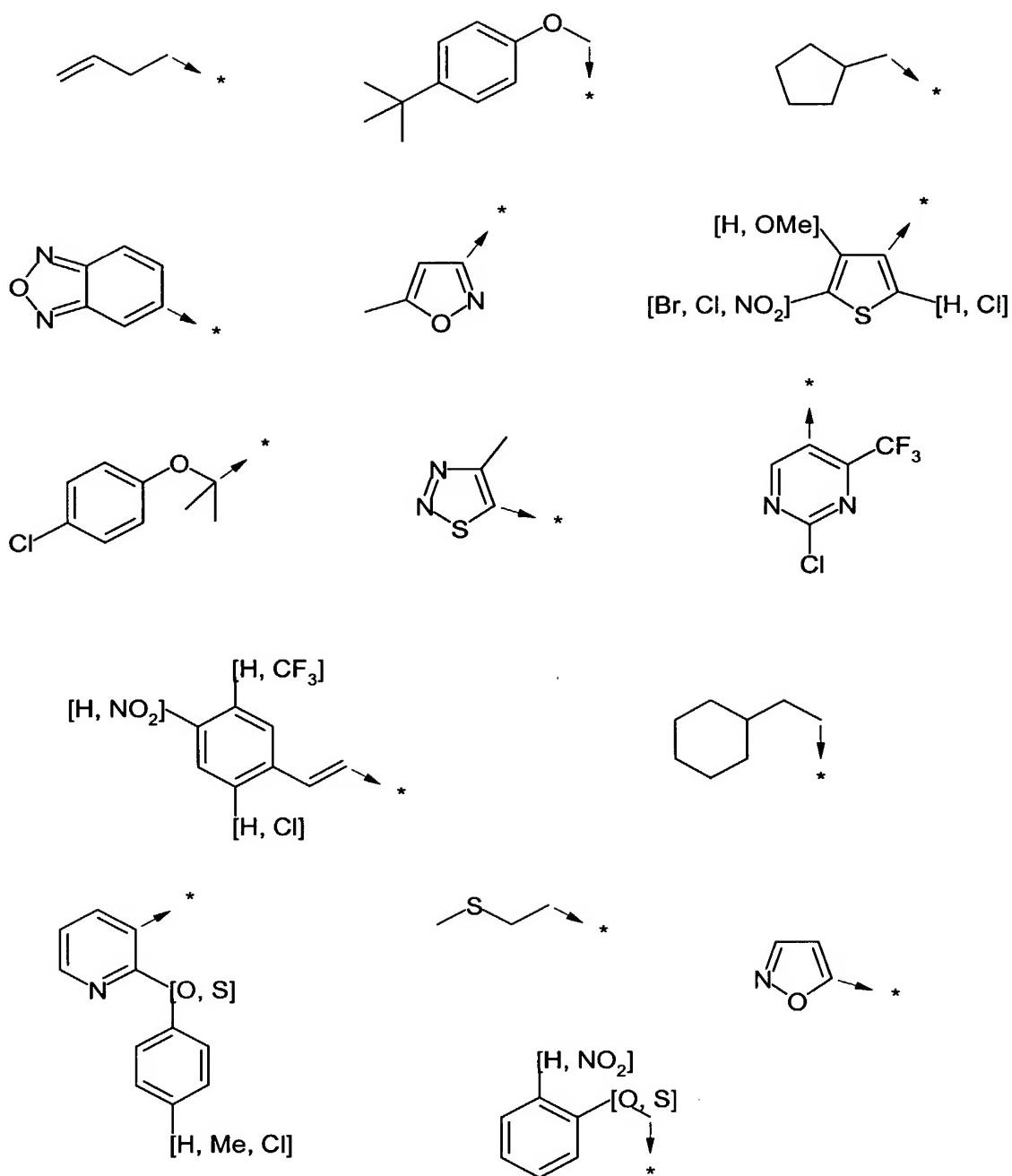
- 52 -



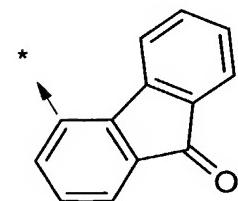
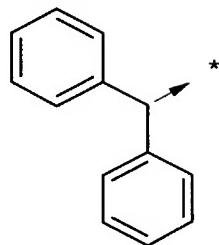
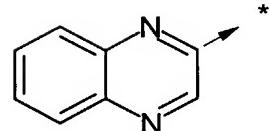
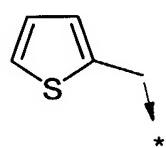
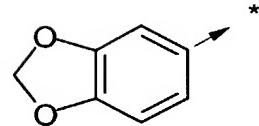
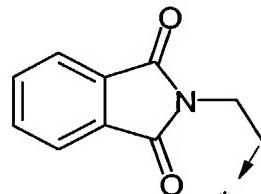
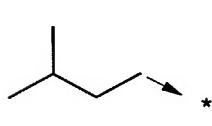
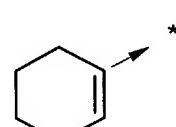
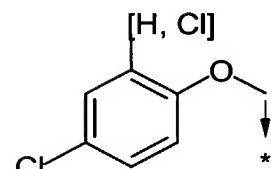
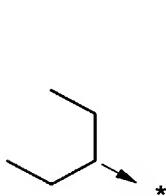
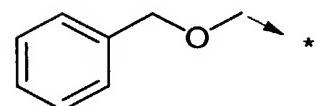
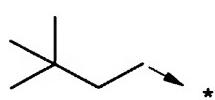
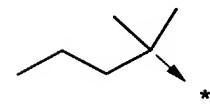
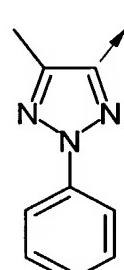
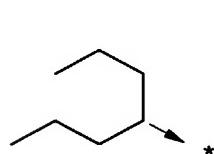
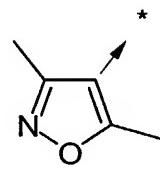
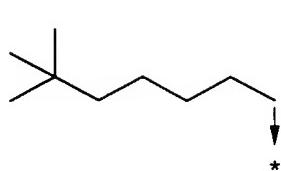
- 53 -



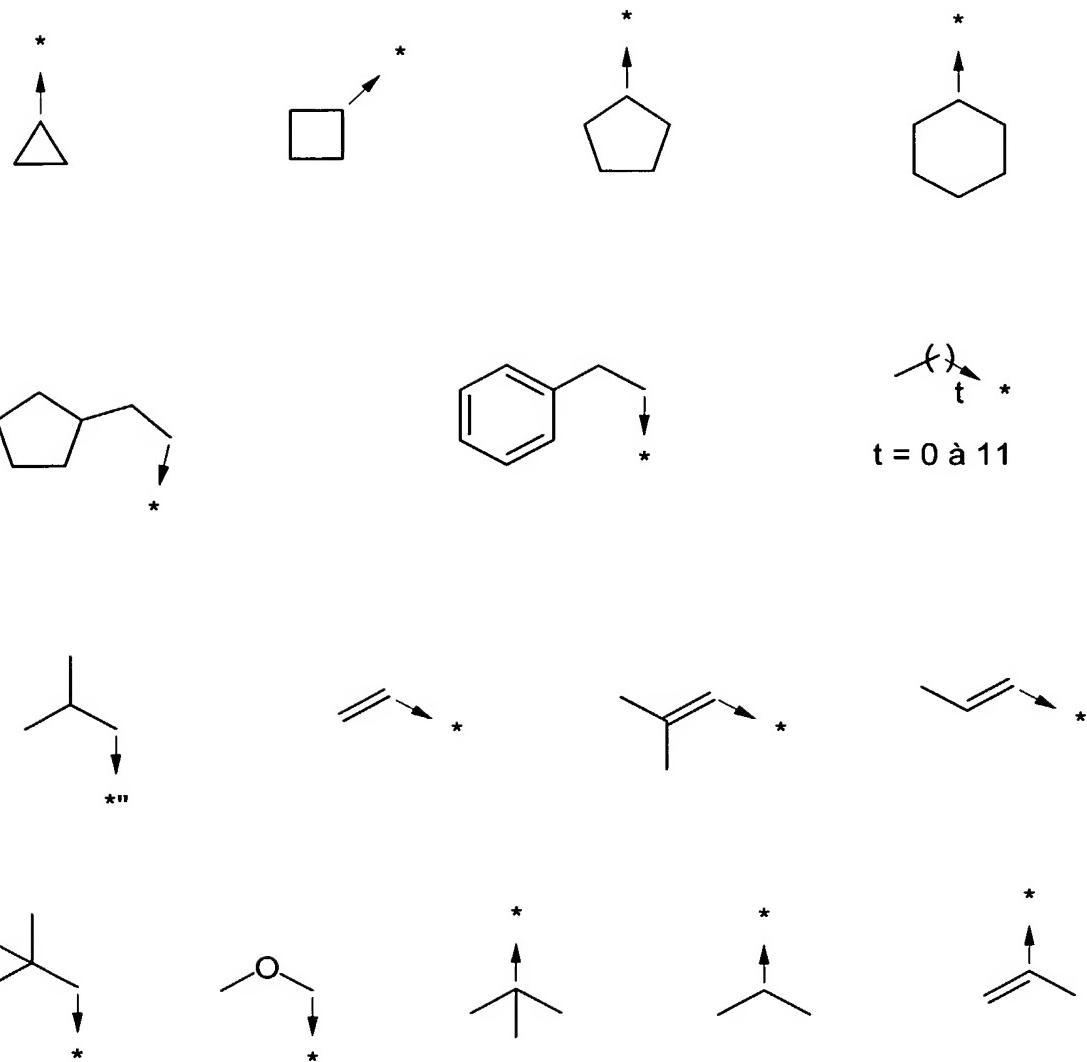
- 54 -



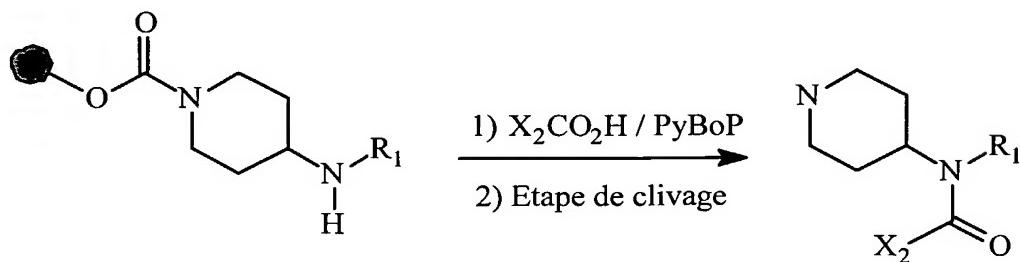
- 55 -



- 56 -

**B3d) Fonctionnalisation avec des acides carboxyliques**

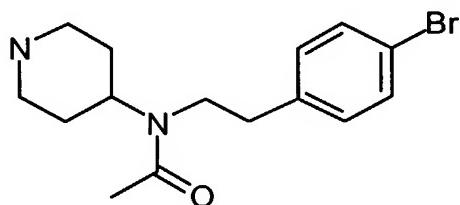
Elle s'effectue selon la procédure décrite dans la littérature (Kobayashi, S ; Aoki, Y., *J. Comb. Chem.* 1999, 1, 371-372) suivant le schéma suivant :



- 57 -

Procédure générale : la résine "amine secondaire" est prégonflée dans des solvants comme le dichlorométhane, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane. Puis l'acide carboxylique (3 à 5 éq.), l'hexafluorophosphate de benzo-triazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino phosphonium (PyBoP, 3 à 5 éq.) et la diisopropyléthylamine (6 à 5 10 éq.) sont ajoutés et le mélange agité 24 heures à température ambiante. La résine est filtrée, lavée avec des solvants tels que le dichlorométhane, le diméthylformamide et le tétrahydrofurane, puis séchée sous vide. On agite ensuite la résine de 1 à 4 heures en présence d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique. La résine est rincée au dichlorométhane puis le filtrat est concentré 10 sous vide. Dans certains cas le filtrat est redissout dans du dichlorométhane puis désalifié avec une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est évaporée sous vide pour donner la base libre.

Exemple B3d : Acétamide de N-[2-(4-bromophényl)éthyl]-N-(4-pipéridinyl)  
(C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O, M = 325,25)



15

55 mg (50 µmol) de la résine (voir préparation 3) sont prégonflés dans de la diméthylformamide anhydre. On ajoute ensuite l'acide acétique (8,8 mg, 150 µmol, 3 éq.), le PyBoP (76 mg, 150 µmol, 3 éq.) puis la diisopropyléthylamine (38 mg, 300 µmol, 6 éq.) et le tout est agité toute la nuit. La résine est filtrée, rincée au 20 diméthylformamide, au tétrahydrofurane puis au dichlorométhane avant d'être séchée sous vide. On ajoute 800 µl d'un mélange équimolaire de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique et on agite 1,5 heure à température ambiante. La résine est filtrée et rincée au dichlorométhane. Le filtrat est concentré, redilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium pour obtenir 11 mg d'une 25 huile brune (rdt = 68 %).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ : 7,44 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,73 (m, 4H). SM/CL : m/z = 325,2 (M+H).

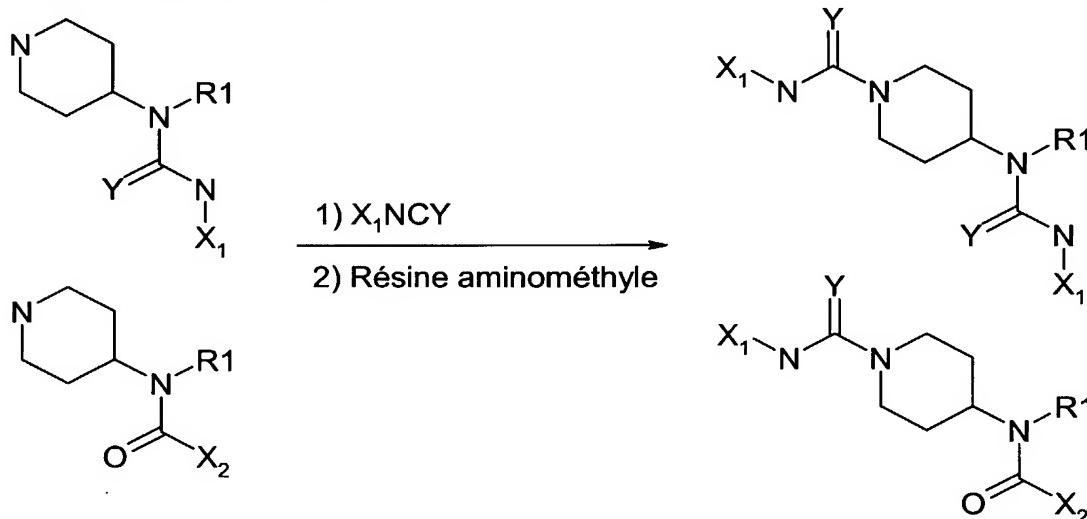
- 58 -

Une série d'amides a été synthétisée selon cette procédure. Les groupes R<sub>1</sub> envisagés sont ceux illustrés aux points A et B3a ci-dessus. Les groupes X<sub>2</sub> sont illustrés au point A ci-dessus.

### C) Fonctionnalisation de la partie pipéridine en solution

5    **C1) Obtention de pipéridine avec R<sub>3</sub>= -C(Y)NHX<sub>1</sub>**

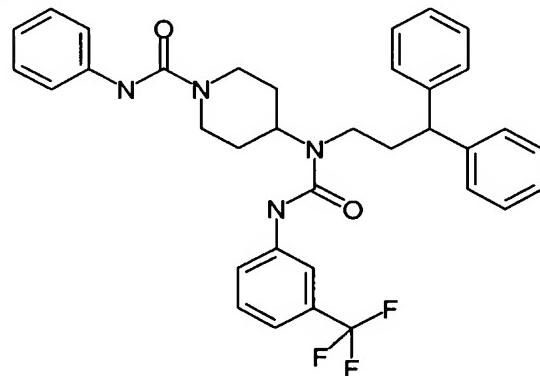
Elle s'effectue selon le schéma



Procédure générale : à la pipéridine sous forme de base libre diluée dans du dichlorométhane, est ajouté un isocyanate ou isothiocyanate (1,1 à 1,5 éq.). Le mélange est agité d'une à 18 heures à température ambiante. La résine aminométhyle (0,2 à 1 éq.) est ajoutée et le mélange à nouveau agité de 2 à 18 heures. Dans certains cas, de la résine échangeuse d'ions telle que IRA68 ou SAX est ajoutée. Les résines sont filtrées et le filtrat concentré. Dans certains cas, le produit est dissout dans du dichlorométhane ou de l'acétate d'éthyle puis filtré sur une catouche de gel de silice ou d'alumine basique (500 mg, Interchim).

- 59 -

Exemple C1 : Carboxamide de 4-((3,3-diphénylpropyl){[3-(trifluorométhyl)anilino] carbonyl}amino)-N-phényl-1-pipéridine ( $C_{35}H_{35}F_3N_4O_2$ , M = 600,68)



- 5 L'urée de N-(3,3-diphénylpropyl)-N-(4-pipéridinyl)-N'-[3-(trifluorométhyl)phényle] (24 mg, 0,05 mmol) est dissoute dans du dichlorométhane. Le phénylesocyanate (9 mg, 0,075 mmol, 1,5 éq.) est ajouté et le mélange agité pendant 2,5 heures. La résine aminométhyle (0,02 mmol) est ajoutée et la réaction à nouveau agitée toute la nuit. La résine est filtrée, rincée avec du dichlorométhane et le filtrat concentré.
- 10 10 L'huile obtenue est passée sur une cartouche de gel de silice en éluant avec un mélange équimolaire d'heptane et d'acétate d'éthyle pour obtenir après concentration 12 mg (rdt = 40 %) d'une huile jaune.

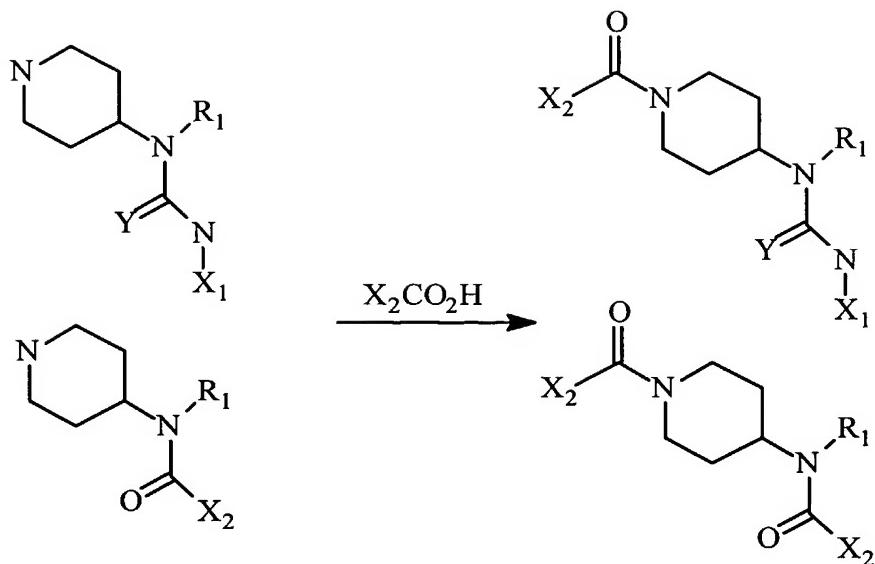
15 RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,72 (s, 1H) ; 7,58 (d, 1H) ; 7,44 (m, 1H) ; 7,38 (m, 2H) ; 7,29 (m, 12H) ; 7,12 (m, 2H) ; 7,07 (m, 1H) ; 4,2 (d,  $J = 12,4Hz$ , 3H) ; 3,21 (t,  $J = 8Hz$ , 2H) ; 2,9 (t,  $J = 12,4Hz$ , 2H) ; 2,38 (q,  $J = 8Hz$ , 2H) ; 1,73 (d,  $J = 10Hz$ , 2H) ; 1,54 (qd,  $J = 3,6$  et  $12Hz$ , 2H). SM/CL : m/z = 601,4 ( $M+H$ ).

Une série d'urées ( $Y = O$ ) et de thiourées ( $Y = S$ ) ont été synthétisées selon cette procédure. Les groupes  $R_1$ ,  $X_1$  et  $X_2$  que l'on peut envisager, sont ceux illustrés aux points ci-dessus (A et B3a), A, et (A et B3c) respectivement.

20 **C2) Fonctionnalisation avec des acides carboxyliques**

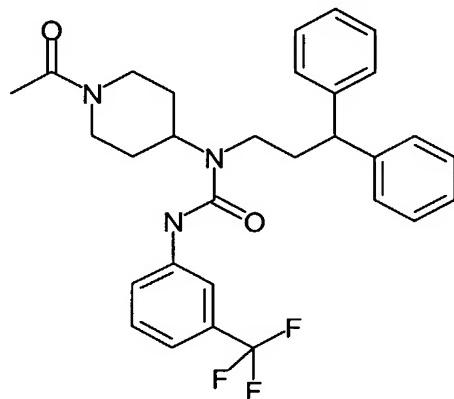
Elle s'effectue selon le schéma suivant

- 60 -



Procédure générale : la résine P-EDC (1,3 à 3 éq.) est prégonflée dans du dichlorométhane anhydre. L'acide carboxylique (1,1 à 2,5 éq.) est dissout dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane, la diméthylformamide ou le tétrahydrofurane et ajouté à la résine. Ce mélange est agité de 5 à 30 minutes à température ambiante. On ajoute alors à ce mélange la pipéridine 4-aminodisubstituée, sous forme de base libre, en solution dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane et on agite le tout à température ambiante de 1 à 18 heures. Dans certains cas, de la résine échangeuse d'ions telle que IRA68 ou SAX est ajoutée et le mélange agité à nouveau à température ambiante de 1 à 18 heures. Les résines sont filtrées sur fritté, sur cartouche de résine échangeuse d'ions SAX (500 mg, Interchim) ou sur cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

Exemple C2 : Urée de N-(1-acétyl-4-pipéridinyl)-N-(3,3-diphénylpropyl)-  
15 N'-[3-(trifluorométhyl) phényl] (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, M = 523,60)



- 61 -

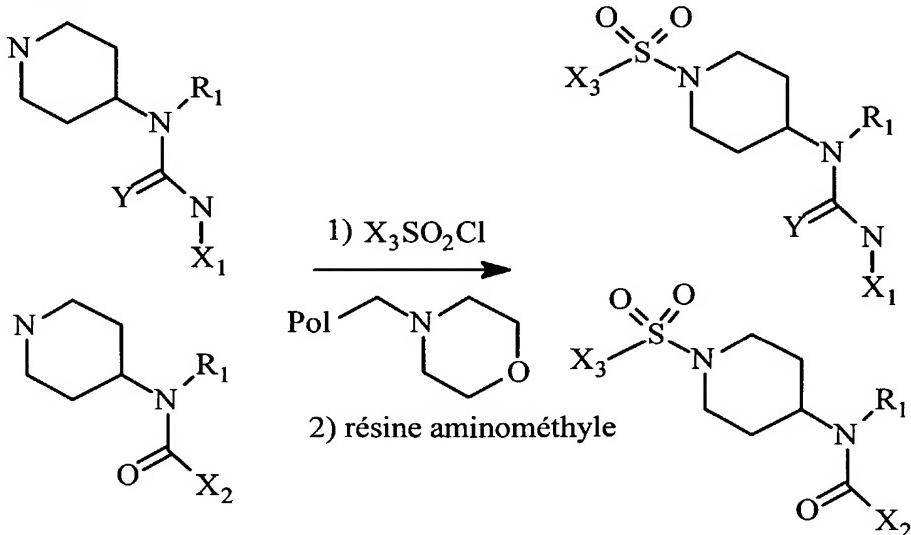
117 mg (175 µmol, 3,5 éq.) de résine P-EDC est prégonflée dans 1,5 ml de dichlorométhane anhydre. L'acide acétique (7,5 mg, 125 µmol, 2,5 éq.) est ajouté et le mélange agité 10 minutes. Puis l'urée de N-(3,3-diphénylpropyl)-N-(4-pipéridinyl)-N'-[3-(trifluorométhyl)phényl] (24,3 mg, 50 µmol) est ajoutée à son tour et le mélange agité toute la nuit. La résine est filtrée et le filtrat concentré.  
 5 L'huile obtenue est passée sur une cartouche de gel de silice en éluant avec un mélange équimolaire d'heptane et d'acétate d'éthyle pour obtenir après concentration 16 mg (rdt = 62 %) d'une mousse blanche.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,71 (s, 1H) ; 7,58 (d,  $J$  = 8,4Hz, 1H) ; 7,43 (t,  $J$  = 8Hz, 1H) ; 7,28 (m, 9H) ; 7,17 (m, 2H) ; 4,56 (dd,  $J$  = 2 et 11,2Hz, 1H) ; 4,17 (m, 1H) ; 3,96 (t,  $J$  = 7,6Hz, 1H) ; 3,88 (d,  $J$  = 12Hz, 1H) ; 3,19 (q,  $J$  = 4 et 8Hz, 2H) ; 3,1 (t,  $J$  = 12Hz, 1H) ; 2,58 (t,  $J$  = 12Hz, 1H) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,72 (t,  $J$  = 14,4Hz, 2H) ; 1,43 (qd,  $J$  = 4 et 12,4Hz, 2H).  
 SM/CL : m/z = 524,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

15 Une série d'amides a été synthétisée selon cette procédure. Les groupes  $\text{R}_1$ ,  $\text{X}_1$  et  $\text{X}_2$  que l'on peut envisager, sont ceux illustrés aux points (A et B3a), A, (A et B3c) respectivement.

### C3) Fonctionnalisation avec des chlorures de sulfonyles

Elle s'effectue selon le schéma suivant :



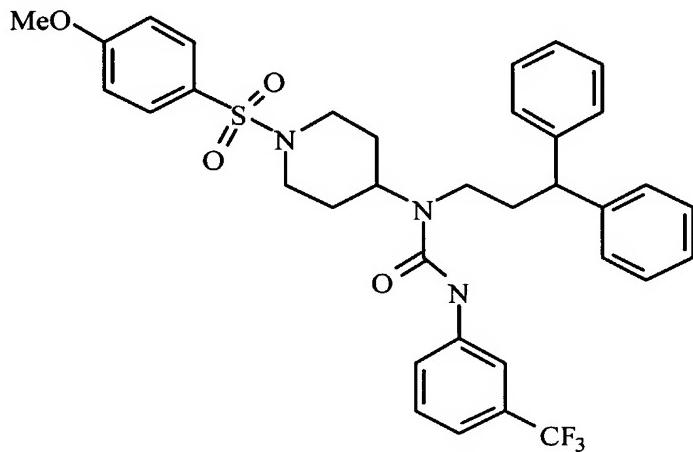
20

Procédure générale : la résine morpholinométhyle (Novabiochem, 2 à 3 éq.) est prégonflée dans des solvants anhydres tels que le dichlorométhane, le

- 62 -

diméthylformamide ou le tétrahydrofurane. Le chlorure de sulfonyle (1,1 à 2 éq.) dissout dans des solvants anhydres tels que le dichlorométhane, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane est ajouté, suivi de la pipéridine 4-aminodisubstituée. Le mélange est agité de 16 à 48 heures. La résine 5 aminométhyle (0,1 à 1,5 éq.) est ajoutée et la réaction agitée toute la nuit. Dans certains cas, de la résine échangeuse d'ions telle que IRA68 ou SAX est ajoutée et le mélange agité à température ambiante de 1 à 18 heures. Les résines sont filtrées sur fritté, sur cartouche de résine échangeuse d'ions SAX (500 mg, Interchim) ou sur cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

10 **Exemple C3 :** Urée de N-(3,3-diphénylpropyl)-N-{1-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]-4-pipéridinyl}-N'-[3-(trifluorométhyl)phényl] ( $C_{35}H_{36}F_3N_3O_4S$ , M = 651,75)



15 27,5 mg (100  $\mu$ mol, 2 éq.) de résine morpholinométhyle est prégonflée dans du tétrahydrofurane anhydre, on ajoute alors le chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyle (15,5 mg, 0,075 mmol, 1,5 éq.) puis l'urée de N-(3,3-diphénylpropyl)-N-(4-pipéridinyl)-N'-[3-(trifluorométhyl)phényl] (24,3 mg, 0,05 mmol). Le mélange est agité toute la nuit. Les résines aminométhyle (20 mg) et échangeuse d'ions SAX 20 sont ajoutées et le mélange est agité toute la nuit. Les résines sont filtrées et rincées au dichlorométhane. L'huile obtenue après évaporation est passée sur une cartouche de gel de silice (500 mg, Interchim) en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir après concentration 18 mg (rdt = 56 %) d'un solide blanc.

25 RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  : 7,71 (d, J = 9,2Hz, 2H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,51 (d, 1H) ; 7,41 (t, J = 7,6Hz, 1H) ; 7,29 (m, 9H) ; 7,20 (m, 2H) ; 7,11 (dd, J = 1,6 et 6,8Hz, 2H) ; 3,88 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 3,77 (d, J = 12,4Hz, 2H) ; 3,16 (t, J = 8Hz, 2H) ;

- 63 -

2,33 (m, 4H) ; 1,71 (d, J = 10Hz, 2H); 1,62 (qd, J = 4 et 12Hz, 2H) ; 1,3 (m, 2H).  
SM/CL : m/z = 652,4 (M+H).

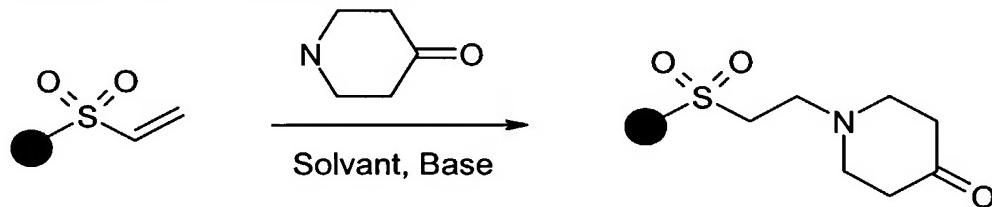
Une série de sulfonamides a été synthétisée selon cette procédure. Les groupes R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> que l'on peut envisager, sont ceux illustrés aux points (A et B3a), A, (A  
5 et B3c) et B3b respectivement.

#### **D) Synthèse de pipéridines tri-substituées en phase solide**

Elle s'effectue à partir de la résine vinyle sulfone (Kroll, F.E.K. ; Morphy, R. ; Rees, D. ; Gani, D. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8573-8576 ; Brown, A.R. *J. Comb. Chem.* 1999, 1, 283-285) selon le schéma suivant :

10 **D1) Préparation de la résine**

Elle s'effectue selon le schéma suivant :



Au chlorhydrate hydraté de pipéridone dilué dans la diméthylformamide est ajoutée de la triéthylamine (1 éq.). Le mélange est chauffé jusqu'à dissolution complète de la 15 céto. Cette solution est ajoutée à la résine vinyle sulfone (0,05 éq.) prégonflée dans la diméthylformamide. Après 24 à 72 heures d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée puis lavée plusieurs fois avec de la diméthylformamide, du tétrahydrofurane, du diéthyléther et du dichlorométhane.

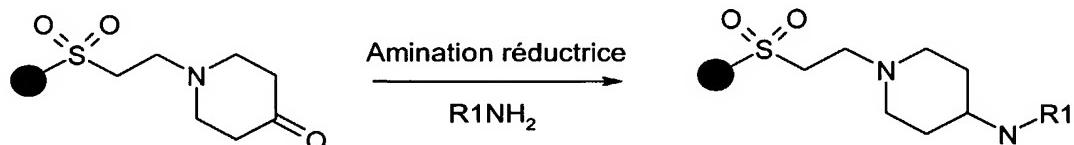
#### Préparation 4

20 1,5 g de la résine vinyle sulfone (Novabiochem, taux de charge de 1 mmol/g, 1,5 mmol) est prégonflée dans 50 ml de diméthylformamide. Dans le même temps, 2,3 g (15 mmol, 10 éq.) de chlorhydrate hydraté de pipéridone et 1,8 g (15 mmol, 10 éq.) de triéthylamine sont chauffés dans 100 ml de diméthylformamide jusqu'à dissolution complète. La solution jaunâtre est versée chaude sur la résine et le 25 mélange agité 24 heures à température ambiante. La résine est filtrée puis lavée avec de la diméthylformamide, du tétrahydrofurane, du diéthyléther et du dichlorométhane (3 fois chaque solvant) puis séchée sous vide. 1,7 g de résine jaune pale sont isolés avec un taux de charge de 1 mmol/g calculé d'après l'analyse élémentaire de l'azote.

- 64 -

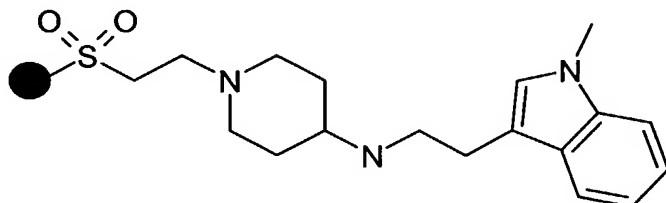
## D2) Amination réductrice sur support solide

Elle s'effectue selon la procédure décrite dans la littérature (Pelter, A. ; Rosser, R.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1984, 717-720 ; Bomann, M.D.; Guch, I.C. ; DiMare, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5995-5996 ; Khan, N.M. ; Arumugam, V. ; 5 Balasubramanian, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4819-4822) suivant le schéma :



Procédure générale : à la résine cétonique prégonflée dans le triméthylorthoformiate (TMOF) est ajoutée l'amine primaire (5 à 10 éq.) puis le mélange est soniqué. On ajoute ensuite le complexe de borane pyridine (8 M, 5 à 10 éq.) et le mélange est agité 12 à 72 heures. La résine est filtrée, lavée avec des solvants tels que le dichlorométhane, la diméthylformamide, le méthanol et le tétrahydrofurane puis séchée sous vide.

### Préparation 5

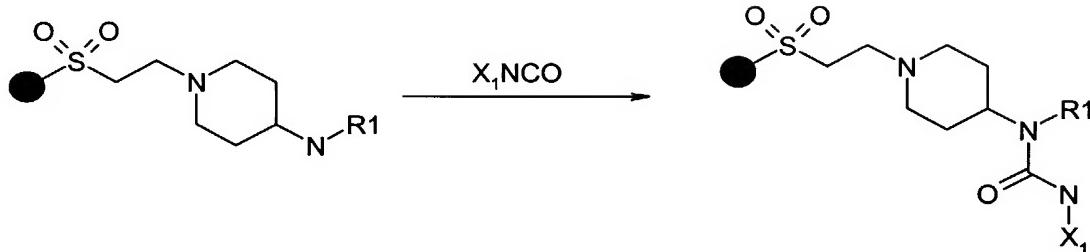


15 1 g (taux de charge de 1 mmol/g, 1 mmol) de résine cétonique sont prégonflés dans le TMOF. On ajoute ensuite la 2-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)éthylamine (1,01 g, 10 mmol, 10 éq.) puis le complexe de borane pyridine (8M, 1,25 ml, 10 mmol, 10 éq.). Le mélange est agité 48 heures à température ambiante. La résine est filtrée, rincée successivement avec du dichlorométhane, du diméthylformamide, du méthanol, du tétrahydrofurane et du dichlorométhane puis séchée sous vide. 1,05 g de résine jaune pâle sont ainsi obtenus avec un taux de charge de 0,91 mmol/g calculé d'après l'analyse élémentaire de l'azote.

- 65 -

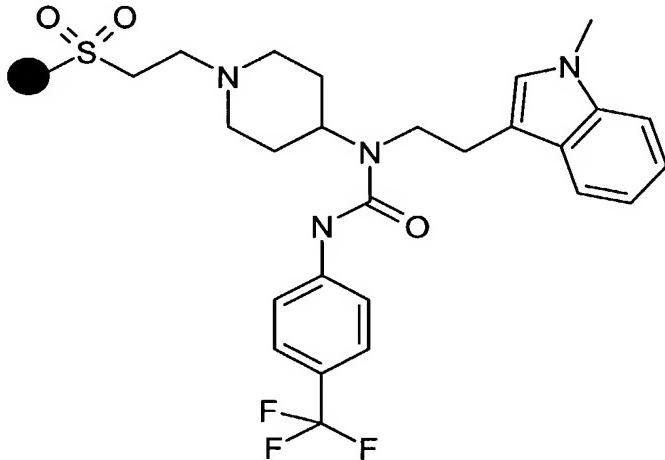
### D3) Fonctionnalisation de l'amine secondaire

#### D3a) Fonctionnalisation avec des isocyanates



Procédure générale : la résine "amine secondaire" est prégonflée dans un solvant tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide avant l'addition de l'isocyanate (3 à 10 éq.). Le mélange est agité 1 à 24 heures à température ambiante. La résine est alors filtrée, lavée avec des solvants tels que le dichlorométhane, la diméthylformamide et le tétrahydrofurane puis séchée sous vide.

#### Préparation 6



55 mg (50 µmol) de la résine (voir préparation 5) sont prégonflés dans du dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite le 4-trifluorophénylisocyanate (28 mg, 150 µmol, 3 éq.) et le tout est agité 2 heures à température ambiante. La résine est filtrée, rincée au tétrahydrofurane, au diméthylformamide, au tétrahydrofurane puis au dichlorométhane avant d'être séchée sous vide.

#### D3b) Fonctionnalisation avec des chlorures de sulfonyles

Le mode opératoire de fonctionnalisation est identique à celui exposé au point B3b.

#### D3c) Fonctionnalisation avec des chlorures d'acides

- 66 -

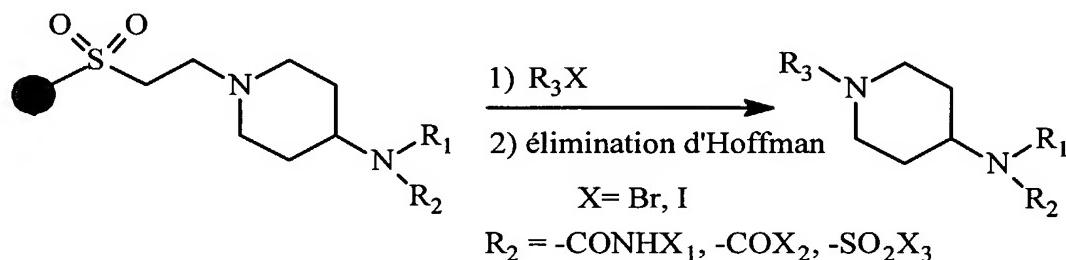
Le mode opératoire de fonctionnalisation est identique à celui exposé au point B3c.

**D3d) Fonctionnalisation avec des acides carboxyliques**

Le mode opératoire de fonctionnalisation est identique à celui exposé au point B3d.

**D4) Etape de clivage**

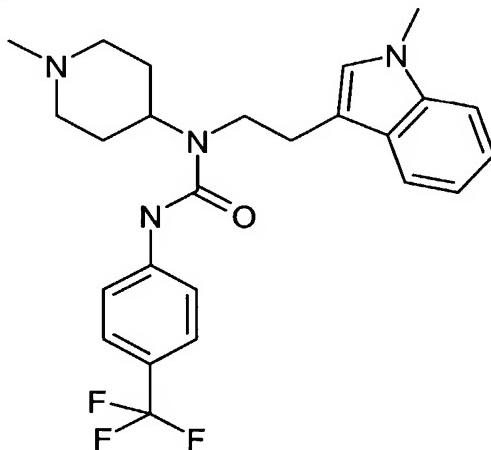
- 5 L'étape de clivage décrite ci-dessous est valable quelle que soit la fonctionnalisation opérée au préalable sur l'amine secondaire :



- Procédure générale : la résine disubstituée est gonflée dans des solvants tels que le dichlorométhane, la diméthylformamide ou le tétrahydrofurane puis est ajouté 10 l'halogénure  $\text{R}_3\text{X}$  dans lequel  $\text{R}_3$  a la signification indiquée précédemment et  $\text{X}$  représente un atome d'halogène (5 éq.) et le mélange agité toute la nuit à une température comprise entre 20 et 60° C. La résine est filtrée, rincée avec des solvants tels que la diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le méthanol et le dichlorométhane puis séchée sous vide. La résine est regonflée dans le dichlorométhane et de la résine échangeuse d'ions basiques (Ouyang, X. ; Armstrong, R.W. ; Murphy, M.M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1027-1032) est ajoutée. 15 Le tout est agité 48 heures à température ambiante. Les résines sont filtrées, rincées au dichlorométhane et le filtrat concentré sous vide.

- 67 -

Exemple D4 : Urée de *N*-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)éthyl]-*N*-(1-méthyl-4-pipéridinyl)-*N'*-[4-(trifluorométhyl)phényl] ( $C_{25}H_{29}F_3N_4O$ , M = 458,5)

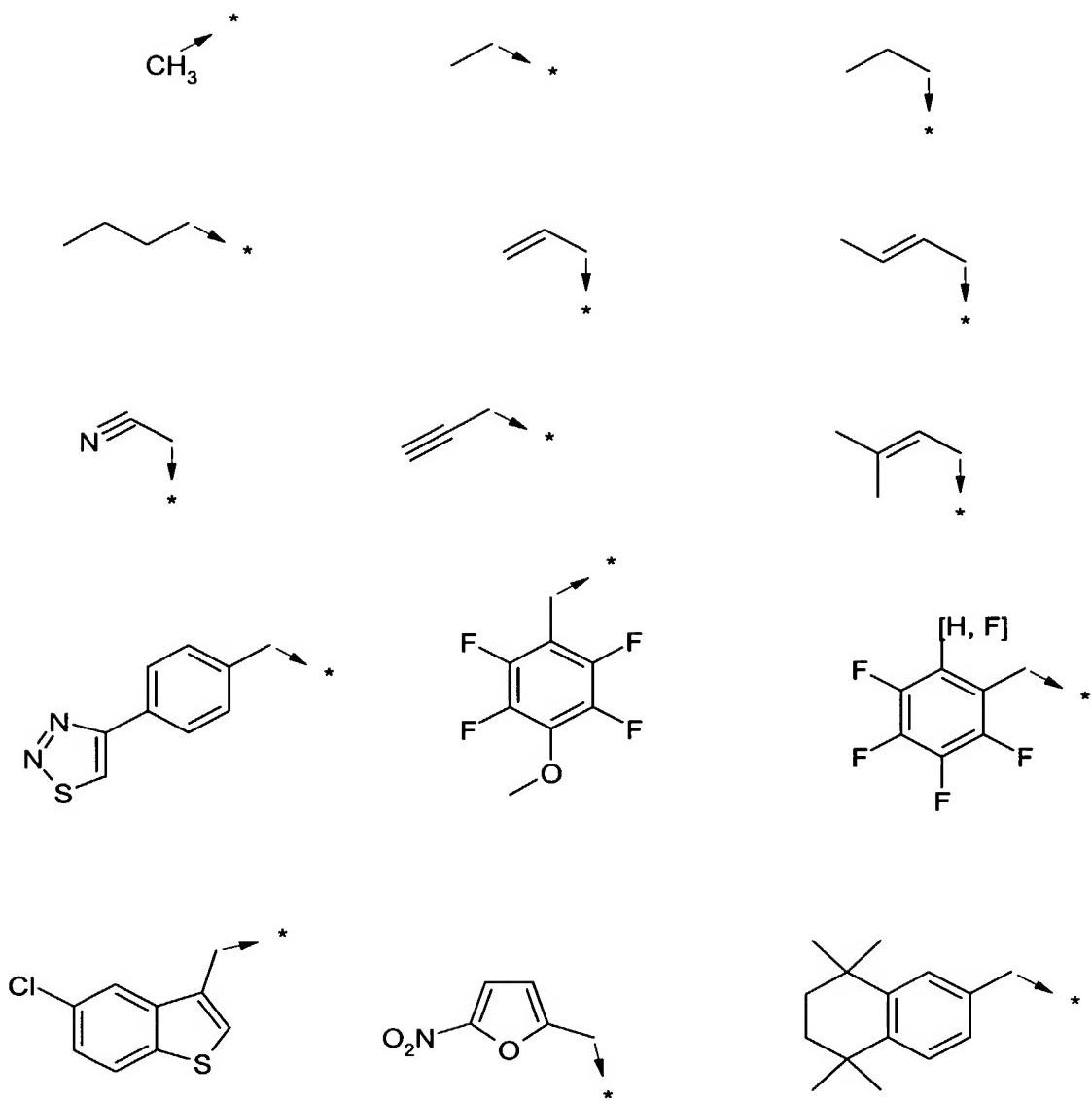


- 5 55 mg (50  $\mu$ mol) de la résine urée sont gonflés dans de la diméthylformamide puis 35 mg (250  $\mu$ mol, 5 éq.) de iodométhane sont ajoutés et le mélange agité 18 heures à température ambiante. La résine est filtrée, rincée avec de la diméthylformamide, du tétrahydrofurane, du méthanol et du dichlorométhane puis séchée sous vide. La résine est regonflée dans du dichlorométhane puis environ 100 mg de résine  
10 amberlite IRA68 sont ajoutés et le mélange agité 48 heures. Les résines sont filtrées, rincées avec du dichlorométhane et le filtrat concentré pour donner 18 mg (rdt = 78 %) d'une huile incolore.

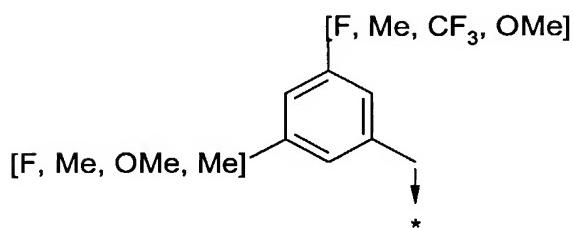
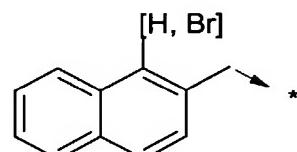
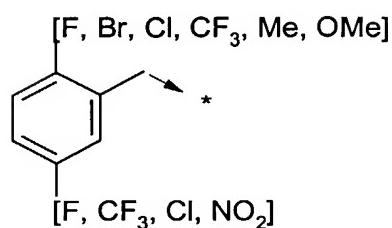
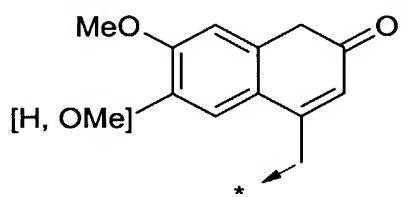
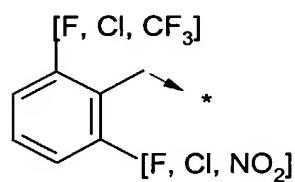
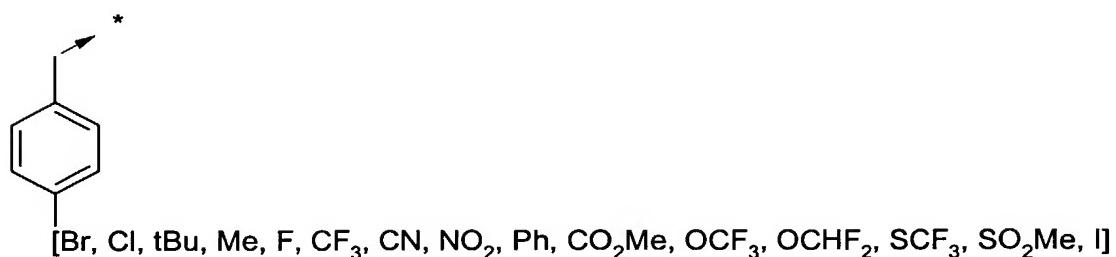
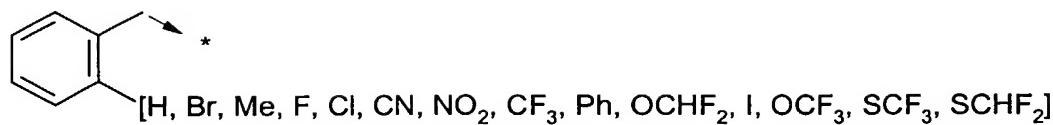
15 RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,65 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,31 (m, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,06 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,60 (t, 2H); 3,04 (t, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,14 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 1,76 (m, 2H). SM/CL : m/z = 459,3 ( $M+H$ ).

Pour les groupes  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  tels qu'illustrés aux points A et B ci-dessus, les groupes  $R_3$  que l'on peut envisager pour la synthèse de 4-aminopipéridines trisubstituées selon la procédure ci-dessus, sont les suivants :

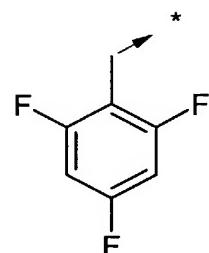
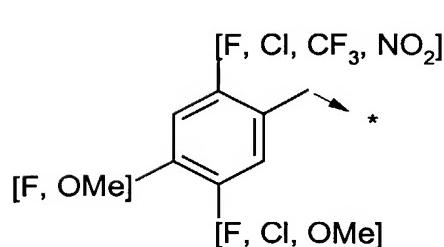
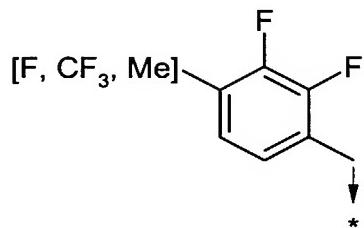
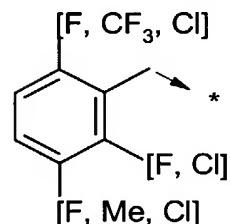
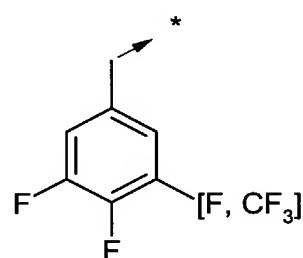
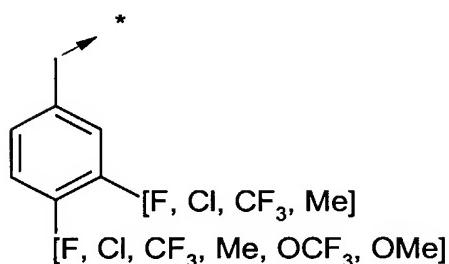
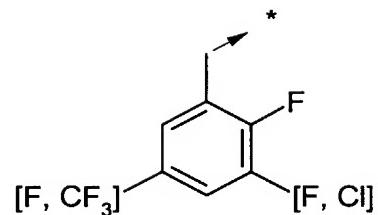
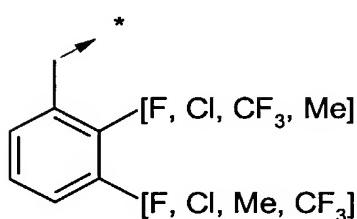
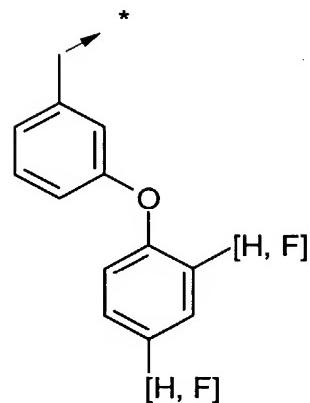
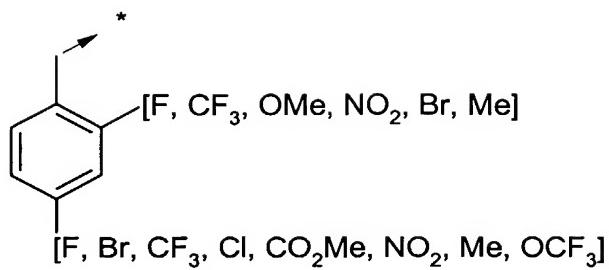
- 68 -



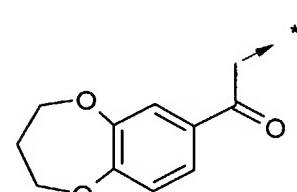
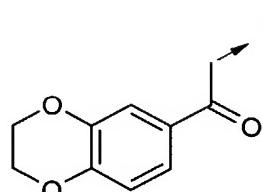
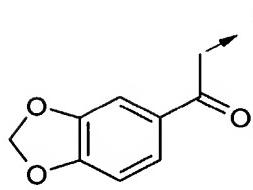
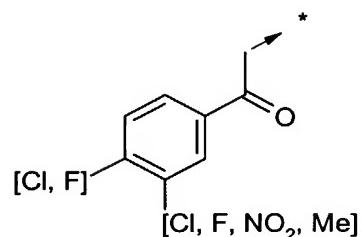
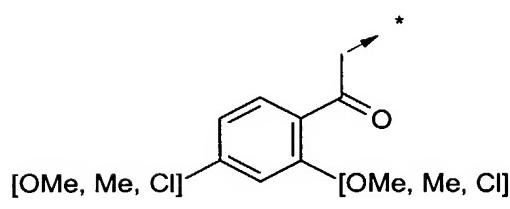
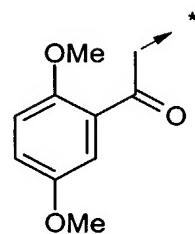
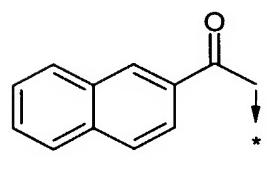
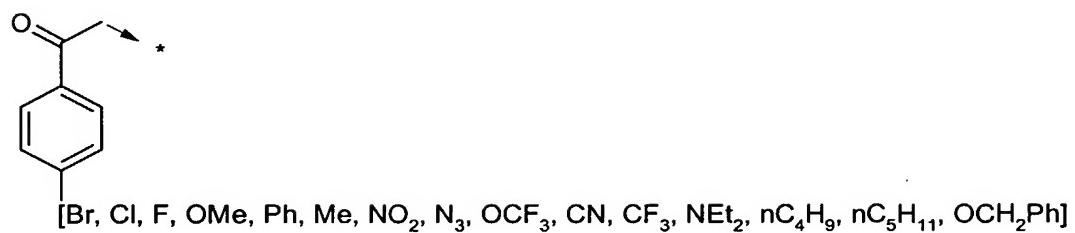
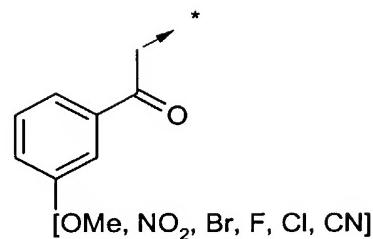
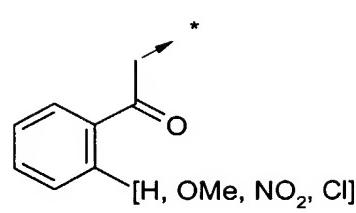
- 69 -



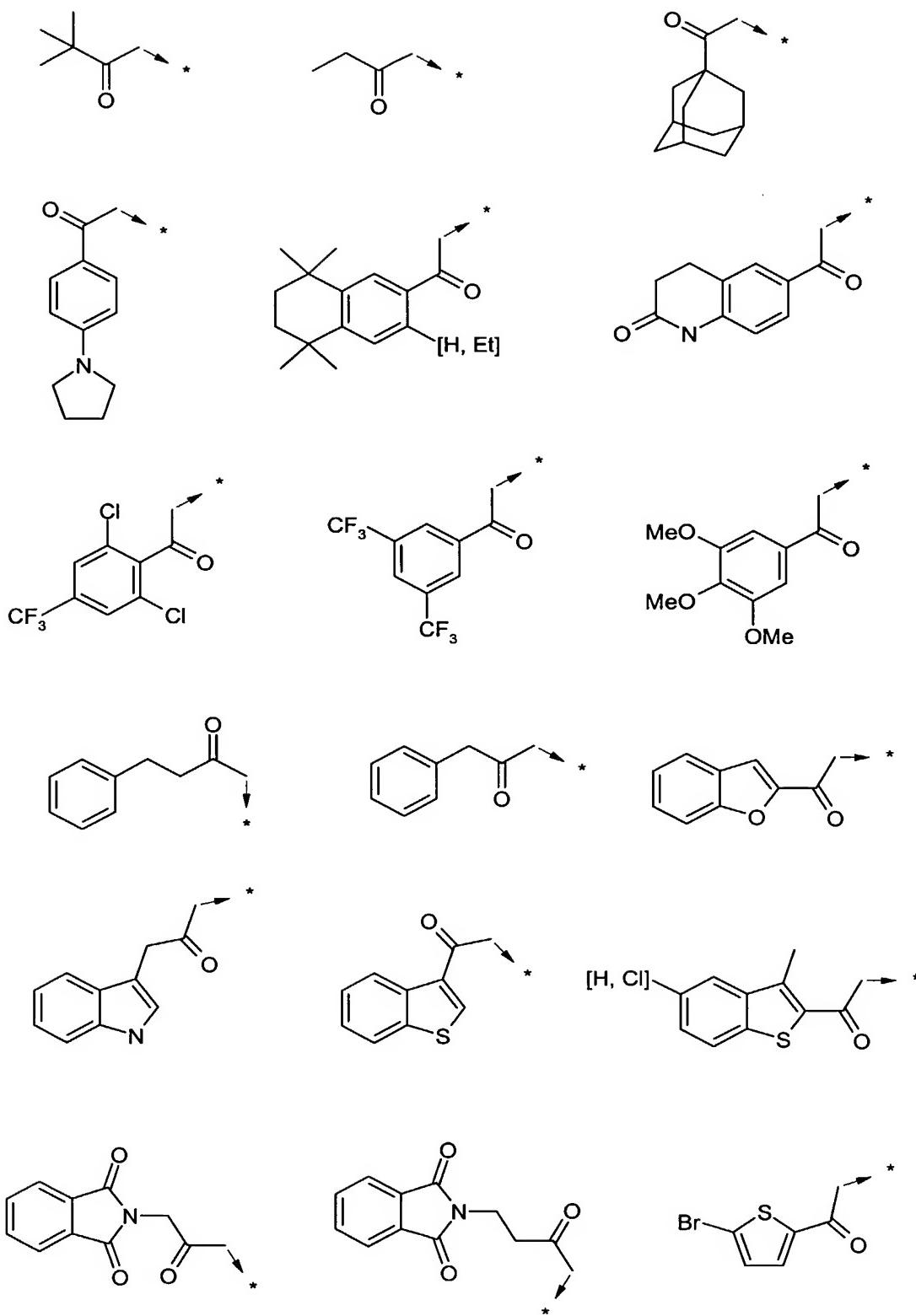
- 70 -



- 71 -



- 72 -

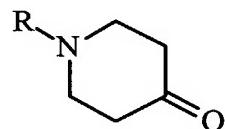


- 73 -

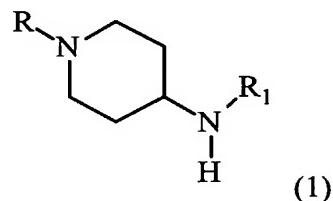
L'invention a également pour objet les procédés de préparation des composés I selon l'invention, en phase solide ou liquide, tels que décrits précédemment.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation, en phase liquide, de composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il  
5 comprend

l'amination réductrice de la pipéridone N-substituée suivante

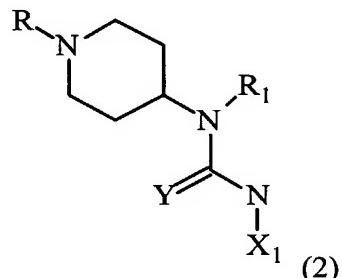


dans laquelle R représente le radical méthyle ou Boc, en présence d'une amine de formule  $R_1NH_2$  dans laquelle  $R_1$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le  
10 composé de formule 1



composé de formule (1) que l'on fait réagir avec

A) soit un composé de formule  $X_1NC(Y)$  dans laquelle  $X_1$  et Y ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (2)



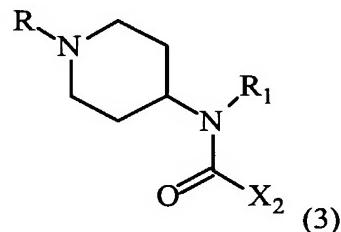
15

composé de formule (2) qui représente le composé de formule (I) correspondant dans lequel  $R_3$  représente Me ou Boc et qui, lorsque  $R_3$  représente Boc, peut être soumis à un traitement acide pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène,

- 74 -

composé de formule (I) ainsi obtenu que l'on peut faire réagir avec un composé de formule  $X_1NC(Y)$ ,  $X_2CO_2H$  ou bien  $X_3SO_2Cl$  dans laquelle  $X_1$ ,  $Y$ ,  $X_2$  et  $X_3$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule I correspondant dans laquelle  $R_2$  représente un radical de formule  $-C(Y)NHX_1$  et  $R_3$  le radical  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  respectivement ;

B) soit un composé de formule  $X_2CO_2H$  dans laquelle  $X_2$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (3)

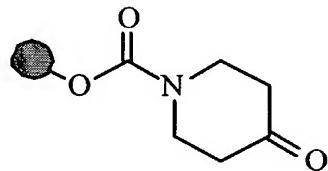


composé de formule (3) qui représente le composé de formule (I) correspondant dans lequel  $R_3$  représente Me ou Boc et qui, lorsque  $R_3$  représente Boc, peut être soumis à un traitement acide pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène,

composé de formule (I) ainsi obtenu que l'on peut faire réagir avec un composé de formule  $X_1NC(Y)$ ,  $X_2CO_2H$  ou bien  $X_3SO_2Cl$  dans laquelle  $X_1$ ,  $Y$ ,  $X_2$  et  $X_3$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule I correspondant dans laquelle  $R_2$  représente un radical de formule  $-C(O)X_2$  et  $R_3$  le radical  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  respectivement.

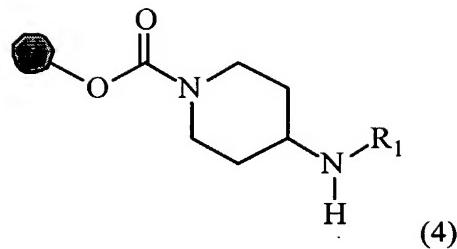
L'invention a plus particulièrement pour objet également un procédé de préparation, en phase solide, de composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend

l'amination réductrice de la résine cétonique



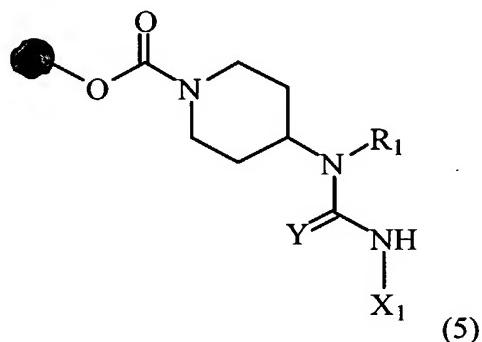
en présence d'une amine de formule  $R_1NH_2$  dans laquelle  $R_1$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (4)

- 75 -



composé de formule (4) que l'on fait réagir avec

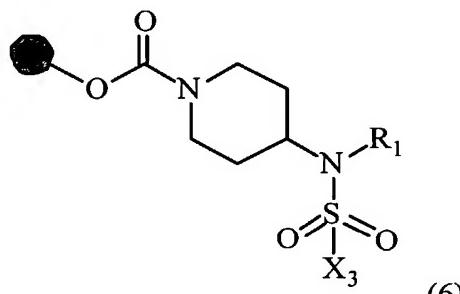
A) soit un composé de formule  $X_1NC(Y)$  dans laquelle  $X_1$  et  $Y$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (5)



5

suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène,

B) soit un composé de formule  $X_3SO_2Cl$  dans laquelle  $X_3$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (6)

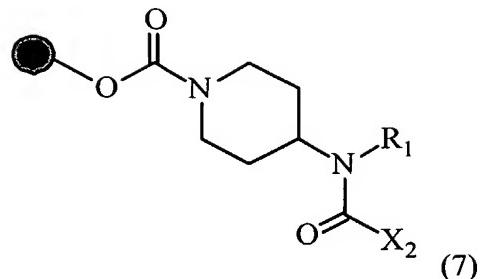


10

suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène,

C) soit un composé de formule  $X_2CO_2Cl$  dans laquelle  $X_2$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (7)

- 76 -

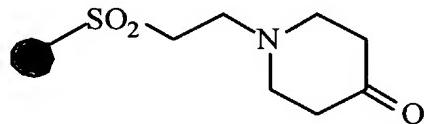


suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ;

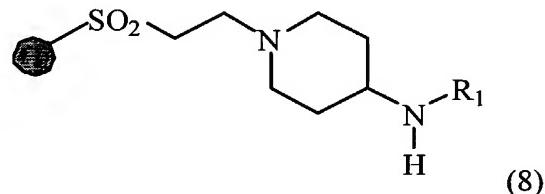
5 D) soit un composé de formule X<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H dans laquelle X<sub>2</sub> a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (7) tel que défini ci-dessus, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène.

10 Enfin l'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation, en phase solide, de composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend

l'amination réductrice de la résine cétonique



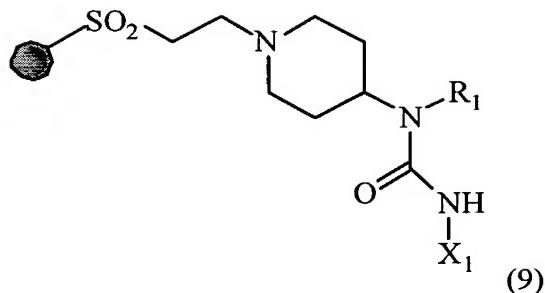
en présence d'une amine de formule R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> dans laquelle R<sub>1</sub> a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (8)



composé de formule (8) que l'on fait réagir avec

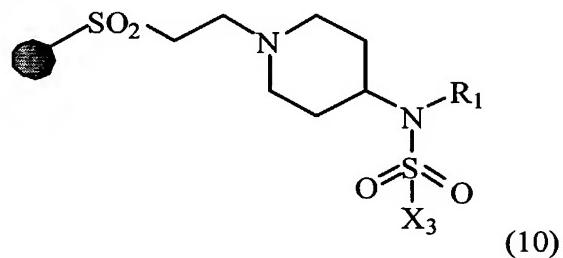
A) soit un composé de formule X<sub>1</sub>NC(O) dans laquelle X<sub>1</sub> a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (9)

- 77 -



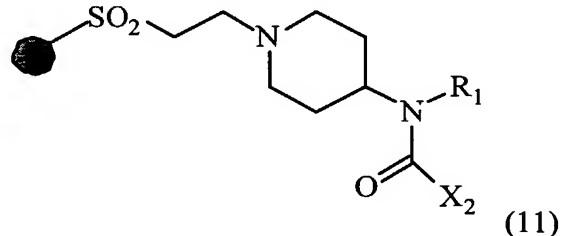
composé (9) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $R_3X$  dans laquelle  $R_3$  est tel que défini ci-dessus et  $X$  représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant ;

- 5 B) soit un composé de formule  $X_3SO_2Cl$  dans laquelle  $X_3$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (10)



- 10 composé (10) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $R_3X$  dans laquelle  $R_3$  est tel que défini ci-dessus et  $X$  représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant ;

- C) soit un composé de formule  $X_2CO_2Cl$  dans laquelle  $X_2$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (11)



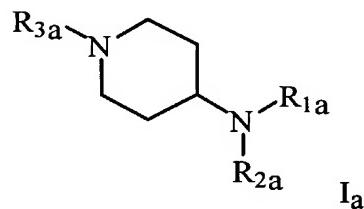
- 15 composé (11) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $R_3X$  dans laquelle  $R_3$  est tel que défini ci-dessus et  $X$  représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant ;

- D) soit un composé de formule  $X_2CO_2H$  dans laquelle  $X_2$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (11) tel que défini ci-dessus,
- composé (11) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $R_3X$  dans laquelle  $R_3$  est tel que défini ci-dessus et X représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.
- Les composés I de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I de la présente invention ont une haute affinité pour un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine. Ils peuvent être utilisés comme agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine de manière sélective ou non.
- Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).
- On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.
- La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.
- La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.
- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même

que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrée par 5 intraveineuse.

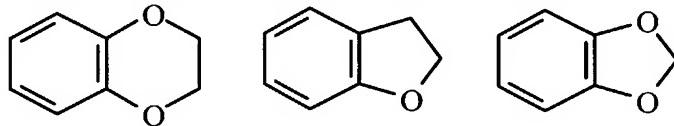
Certains composés de la formule générale I précédemment décrite sont couverts par la demande DE 2751138. Cette demande DE décrit des composés qui antagonisent les effets de la dopamine et des agents dopaminergiques endogènes ou exogènes et activent le mécanisme sérotoninergique, activités très différentes de celle décrite 10 dans la présente demande.

La présente invention a donc également pour objet l'utilisation des composés de formule générale I<sub>a</sub>



sous forme racémique, d'enantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

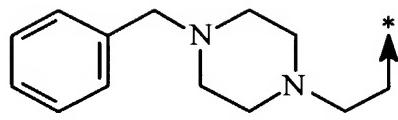
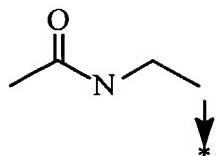
15 R<sub>1a</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>11</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sub>12</sub> dans lequel  
Z<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aryle éventuellement substitué,  
Z<sub>12</sub> représente cyano, cyclohexényle, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement 20 substitué ou hétéroaryl éventuellement substitué,  
ou bien Z<sub>12</sub> représente un radical de formule



ou bien R<sub>1a</sub> représente un radical de formule



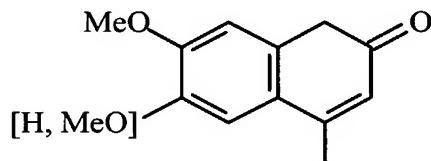
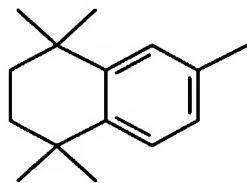
- 80 -



R<sub>2a</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub>;

R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué, alkényle, alkynyle, aralkyle éventuellement susbtitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou un radical de formule -C(Y)-NHX<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)X<sub>2</sub>,

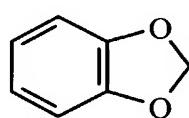
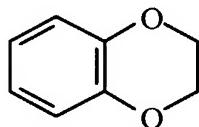
5 SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> ou



X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>21</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

Z<sub>21</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle

10 Z<sub>22</sub> représente cyclohexényle, indanyl, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,  
ou Z<sub>22</sub> représente un radical de formule

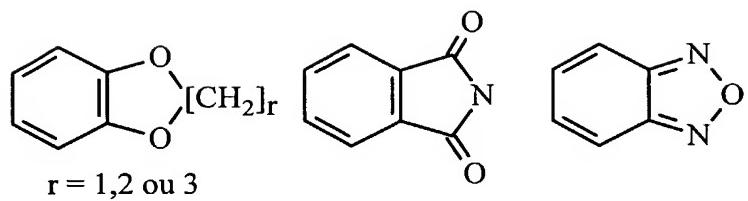


15 X<sub>2</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), alkynyle, ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U-Z<sub>24</sub> dans lequel

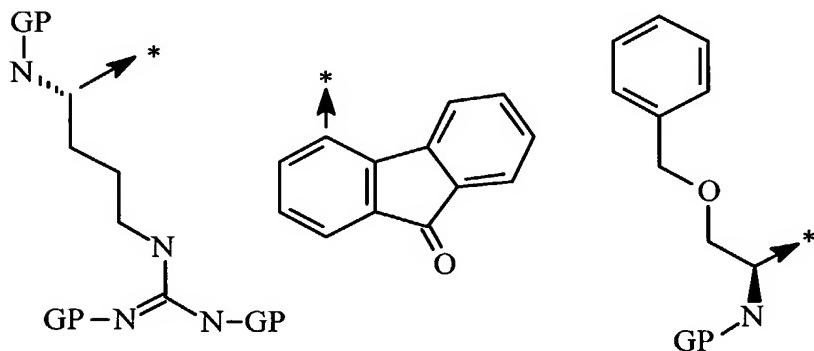
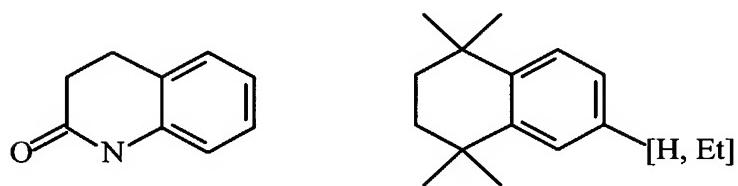
Z<sub>23</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aryle éventuellement substitué ;

20 Z<sub>24</sub> représente alkyle, cyclohexényle, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, cyano, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,  
ou Z<sub>24</sub> représente un radical de formule

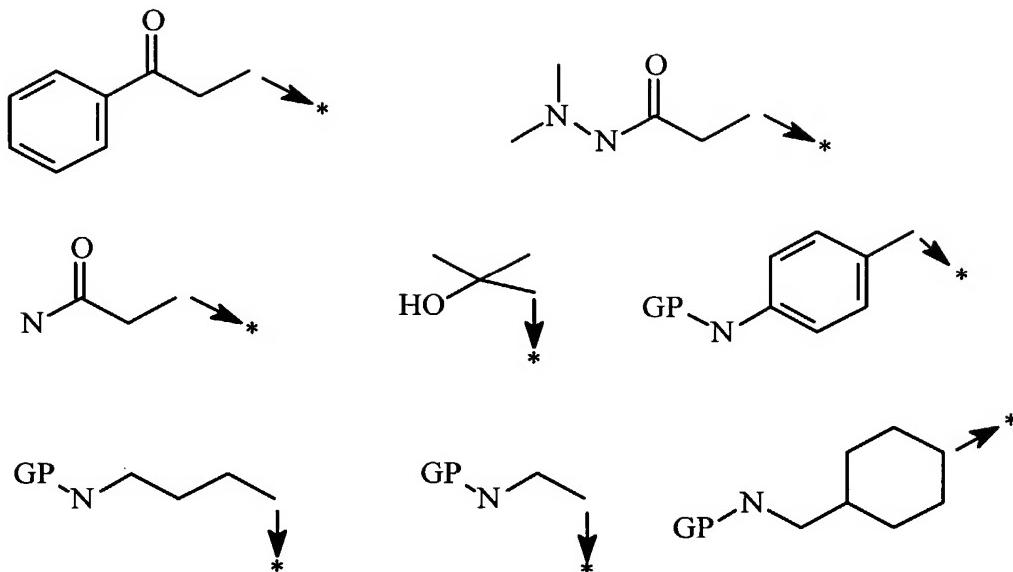
- 81 -



ou bien  $X_2$  représente un radical représenté ci-dessous :



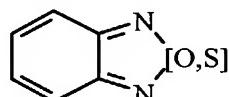
- 82 -



où le groupe protecteur (GP) représente H ou le *tert*-butyloxycarbonyle ;

X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), CF<sub>3</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel

5 Z<sub>25</sub> représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, ou bien X<sub>3</sub> représente un radical de formule



éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo

identiques ou différents ;

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

10 W représente un atome d'oxygène, de soufre ou SO<sub>2</sub> ;

U représente une liaison covalente ou l'atome d'oxygène ;

n est un entier de 0 à 4 ;

m est un entier de 1 à 6 ;

p est un entier de 0 à 6 ;

15 q est un entier de 0 à 2,

ou leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

- 5 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que
- 10 i) le ou les substituant(s) que peuvent porter les radicaux aryle que représentent Z<sub>11</sub> et Z<sub>12</sub> et hétéroaryle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, phényle, phénoxy, aminosulfonyle ;
- 15 ii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétérocycloalkyle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux oxy et alkyle ;
- 20 iii) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente Z<sub>22</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkényle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, aminosulfonyle, pipéridinosulfonyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, -C(O)-alkyle, ou phényle, phénoxy, phénylthio, benzyloxy, le radical phényle pouvant être substitué ;
- 25 iv) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle que représente Z<sub>23</sub> et Z<sub>24</sub>, cycloalkyle et hétéroaryle que représente Z<sub>24</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, hydroxy, -C(O)O-alkyle, -O-C(O)-alkyle, -NH-C(O)-alkyle, alkylsulfonyle, mono- ou di-alkylamino, amino, aminoalkyle, pyrrolyle, pyrrolydinyle ou bien les radicaux phényle, phénoxy, phénylthio, benzyle, benzyloxy dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, CF<sub>3</sub> ou halo ;
- 30 v) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente Z<sub>25</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, -NH-C(O)-alkyle, alkylsulfonyle, amino, mono- et di-alkylamino, phényle, pyridino ;
- vi) le substituant que peut porter le radical alkyle que représente R<sub>3</sub> est le radical cyano.

vii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical aralkyle que représente  $R_3$  sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCF_3$ ,  $SCHF_2$ , nitro, cyano,  $-C(O)O$ -alkyle, alkylsulfonyle, thiadiazolyle, ou bien les radicaux phényle et phénoxy dont le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo.

viii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétéroarylalkyle que représente  $R_3$  sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo ou nitro.

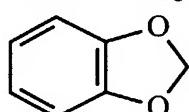
La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation des composés de formule générale  $I_a$  telle que définie ci-dessus, dans laquelle  $R_{1a}$  représente un radical ( $C_1-C_6$ )alkyle linéaire ou ramifié, le radical  $-(CH_2)_m-Y-Z_{11}$  ou  $-(CH_2)_m-Z_{12}$  dans lequel

$Z_{11}$  représente un ( $C_1-C_6$ )alkyle,

$Z_{12}$  représente bis-phényle, ( $C_3-C_7$ )cycloalkyle,

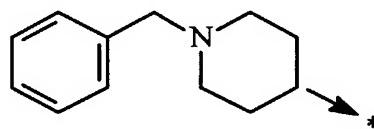
( $C_3-C_7$ )hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,

ou bien  $Z_{12}$  représente



$Y$  représente l'atome d'oxygène,

ou bien  $R_{1a}$  représente un radical de formule



La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation des composés de formule générale  $I_a$  telle que définie ci-dessus, dans laquelle  $R_{2a}$  représente un radical de formule  $-C(Y)NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  dans laquelle

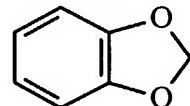
$X_1$  représente un radical ( $C_1-C_{15}$ )alkyle linéaire ou ramifié, ou  $-(CH_2)_pZ_{22}$  dans lequel

$Z_{22}$  représente cyclohexényle, bis-phényle, ( $C_3-C_7$ )cycloalkyle, ( $C_3-C_7$ )hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino,  $-C(O)-O$ -alkyle, ou

- 85 -

aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle,  $-\text{C}(\text{O})\text{-O-}$ alkyle,  $-\text{C}(\text{O})$ -alkyle, ou phényle,  
ou bien  $Z_{22}$  représente un radical de formule

5



$X_2$  représente un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkyle linéaire ou ramifié, alkynyle,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-W-(CH}_2)_q\text{-Z}_{23}$  ou  $-(\text{CH}_2)_p\text{-U-Z}_{24}$  dans lequel

W représente  $\text{SO}_2$ ,

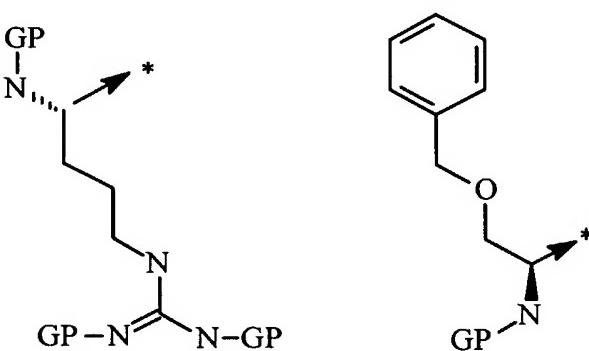
10 U représente une liaison covalente,

$Z_{23}$  représente un radical aryle ;

15  $Z_{24}$  représente cyclohexényle, bis-phényle,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ , hydroxy,  $-\text{O-C}(\text{O})\text{-}$ alkyle, mono- ou di-alkylamino, amino

ou  $Z_{24}$  représente un radical de formule

ou bien  $X_2$  représente



20

$X_3$  représente un radical  $-(\text{CH}_2)_p\text{Z}_{25}$  dans lequel  $Z_{25}$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et  $\text{CF}_3$ .

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation des composés de formule générale I<sub>a</sub> telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, hétéroarylalkyle éventuellement substitué ou un radical de formule -C(Y)-NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

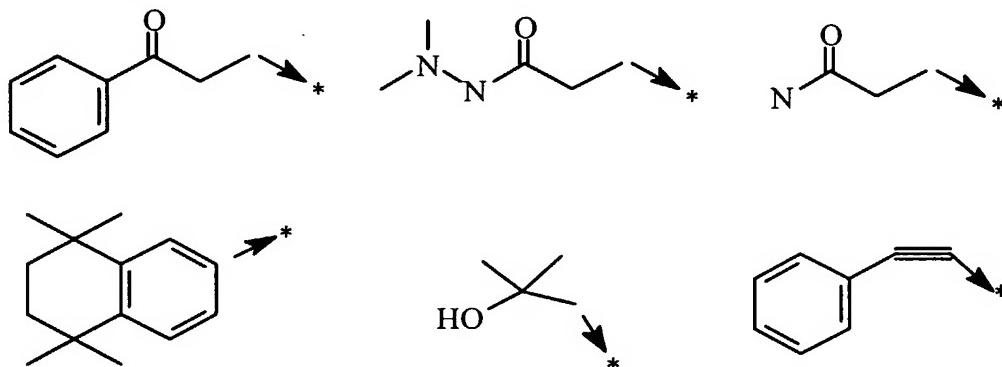
5        X<sub>1</sub> représente un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

Z<sub>22</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, phénoxy ;

10      X<sub>2</sub> représente le radical vinyle substitué par un phényle, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U-Z<sub>24</sub> dans lequel

15      Z<sub>24</sub> représente alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, bis-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, hydroxy, CF<sub>3</sub>, nitro, amino, mono- et di-alkylamino, pyrrolyle,

ou bien X<sub>2</sub> représente un radical de formule



20      X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), CF<sub>3</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel

25      Z<sub>25</sub> représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, -NH-C(O)-alkyle, mono- et di-alkylamino.

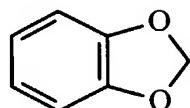
- 87 -

De manière préférentielle, R<sub>1a</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, le radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>11</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sub>12</sub> dans lequel

Z<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

5 Z<sub>12</sub> représente naphtyle, morpholino, bis-phényle, pyrrolidinyle substitué par le radical oxy, ou bien les radicaux phényle, pipérazinyle, pyridinyle et indolyle qui sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux bromo, fluoro, chloro, alkyle, alkoxy, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ;

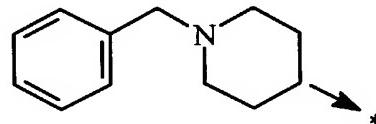
ou bien Z<sub>12</sub> représente



10

Y représente l'atome d'oxygène,

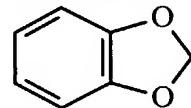
ou bien R<sub>1a</sub> représente un radical de formule ci-dessous :



De manière préférentielle, R<sub>2a</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, 15 -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

20 Z<sub>22</sub> représente cyclohexyle, cyclohexényle, bis-phényle, morpholino, pipéridino, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou phényle, naphtyle ou furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle, -C(O)-O-alkyle, -C(O)-alkyle ou phényle, ou bien Z<sub>22</sub> représente un radical de formule



25 X<sub>2</sub> représente un radical alkyle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>24</sub> dans lequel

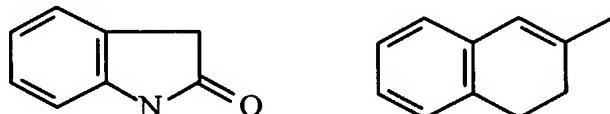
W représente  $\text{SO}_2$  ;

$Z_{23}$  représente le radical phényle ;

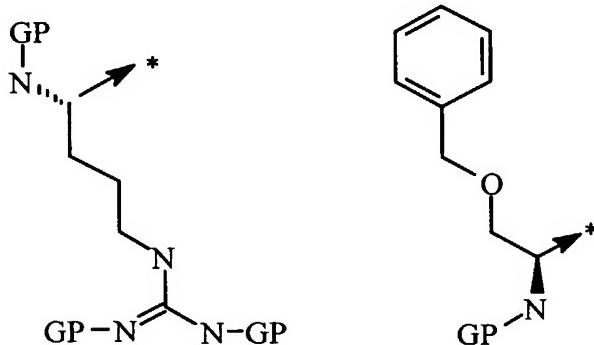
$Z_{24}$  représente cyclohexényle, bis-phényle, cyclohexyle éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou phényle, naphtyle, benzothiényle, thiényle ou indolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ , hydroxy,  $-\text{O-C(O)-alkyle}$ ,  $-\text{NH-C(O)-alkyle}$ , mono- ou di-alkylamino, amino, ou

$Z_{24}$  représente un radical de formule

10



ou bien  $X_2$  représente



15

$X_3$  représente un radical  $-(\text{CH}_2)_p Z_{25}$  dans lequel  $Z_{25}$  représente le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et  $\text{CF}_3$ ,

20

De manière préférentielle,  $R_{3a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou furyl-méthyl susbtitué par un ou plusieurs radicaux nitro, ou un radical de formule  $-\text{C(Y)-NHX}_1$ ,  $-\text{C(O)X}_2$  ou  $\text{SO}_2\text{X}_3$  dans laquelle

$X_1$  représente un radical  $-(\text{CH}_2)_p Z_{22}$  dans lequel

$Z_{22}$  représente le radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $\text{CF}_3$ , nitro, phénoxy,

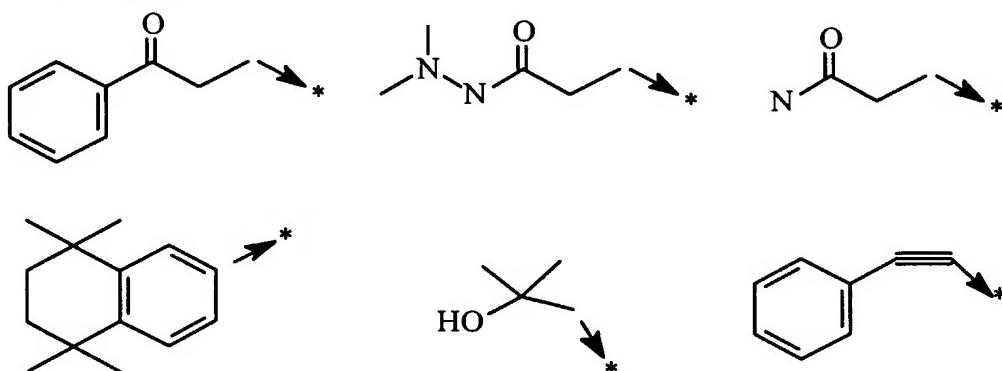
X<sub>2</sub> représente le radical vinyle substitué par un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U-Z<sub>24</sub> dans lequel

5

Z<sub>24</sub> représente alkyle, cyclohexyle, tétrahydrofuryle, bis-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou phényle, indolyle, thiényle, pyridinyle, benzothiényle et furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, amino, mono- et di-alkylamino, nitro, hydroxy, pyrrolyle

ou bien X<sub>2</sub> représente un radical de formule

10



X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical phényle, CF<sub>3</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel

15

Z<sub>25</sub> représente un radical phényle, naphtyle, thiényle, pyrazolyle ou thiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, -NH-C(O)-alkyle, mono- et di-alkylamino ;

De manière très préférentielle, R<sub>1a</sub> représente le radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Z<sub>12</sub> dans lequel m = 2 et Z<sub>12</sub> représente bis-phényle ou bien le radical indolyle substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle et alkoxy.

20

De manière très préférentielle, R<sub>2a</sub> représente les radicaux de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub> et -C(O)X<sub>2</sub> dans laquelle

Y représente S ;

X<sub>1</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux azido,

25

X<sub>2</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>24</sub> dans lequel

- 90 -

p est égal à 1, 2 ou 3,

Z<sub>24</sub> représente cyclohexyle, ou phényle ou benzothiényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo ou -CF<sub>3</sub>.

- 5 De manière très préférentielle, R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par 10 référence.

### Partie expérimentale :

D'autres composés selon l'invention obtenus selon les procédures des exemples A, B, C et D précédemment décrites, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (tr), exprimé en minute, et 15 leur pic moléculaire (M+H<sup>+</sup>) déterminé par la spectroscopie de masse (SM).

Pour la spectroscopie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée. Les conditions pour les exemples 1 à 778 ci-dessous, sont les suivantes :

- 20 Conditions C1 et C2

Eluant : A : Eau + 0,02 % acide trifluoracétique ; B : acetonitrile

T (min)	A %	B %
0	100	0
1	100	0
10	15	85
12	15	85

- 91 -

Condition C1	Condition C2
Débit : 1,1 ml/min	Débit : 1,1 ml/min
Injection : 5 µl	Injection : 20 µl
Temp : 40° C	Temp : 40° C
Longueur d'ondes (% UV) : 210 nm	Longueur d'ondes (% UV) : 210 nm
Colonne : Uptisphere ODS 3 µm 33 * 4,6 mm i.d	Colonne : Kromasyl ODS 3,5 µm 50 * 4,6 mm i.d

Conditions C3

Eluant : A : Eau + 0,02 % acide trifluoracétique ; B : acétonitrile

5

T (min)	A %	B %
0	90	10
6	15	85
10	15	85

Debit : 1 ml/min

Injection : 5 µl

Colonne : Uptisphere ODS 3 µm 50 \* 4,6 mm i.d

10 Temp : 40° C

Longueur d'ondes (% UV) : 220 nm

Les conditions suivant les exemples, sont les suivantes :

Exemples	Conditions
1 à 29	C2
30 à 263	C1
264 à 425	C3
426 à 456	C2
457 à 503	C3
504 à 586	C1
587 à 778	C3

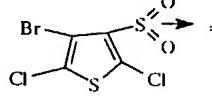
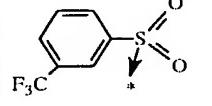
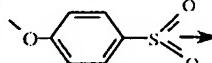
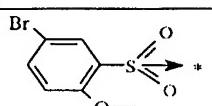
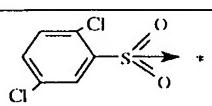
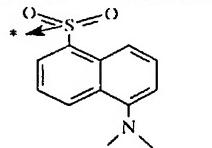
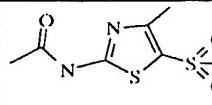
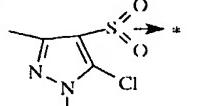
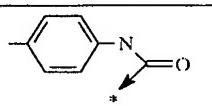
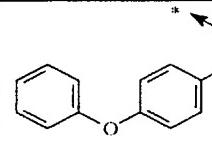
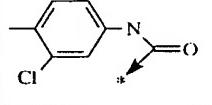
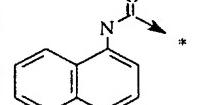
Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

15

- 92 -

Ex	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Pureté (en %)	tr	M+H <sup>+</sup>
1				66	7,6	523,3
2	"	"		94	7,7	543,2
3	"	"		96	8,1	557,2
4	"	"		98	8,5	593,2
5	"	"		95	7,8	557,2
6	"	"		97	8,1	623,1
7	"	"		95	8,1	588,2
8	"	"		19	8,1	535,2
9	"	"		99	8,5	622,2
10	"	"		80	8,4	611,2
11	"	"		99	8,2	569,2
12	"	"		93	8,9	656,2

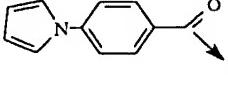
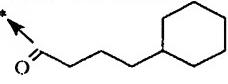
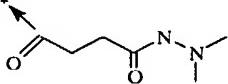
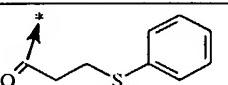
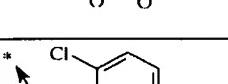
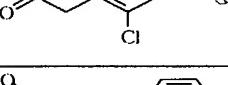
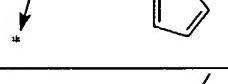
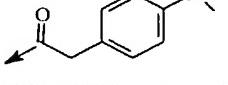
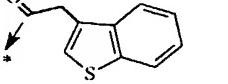
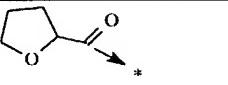
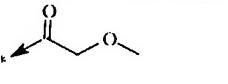
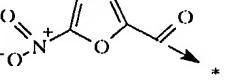
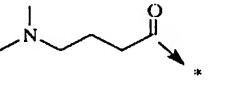
- 93 -

13	"	"		85	9,1	697,0
14	"	"		95	8,7	611,2
15	"	"		87	7,8	573,2
16	"	"		100	8,4	653,2
17	"	"		97	8,6	611,1
18	"	"		99	8,7	636,3
19	"	"		83	7,2	621,2
20	"	"		98	7,4	595,2
21	"	"		84	7,4	536,3
22	"	"		99	8,4	614,3
23	"	"		63	8,2	570,2
24	"	"		92	7,5	572,3

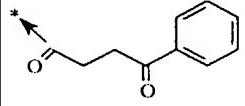
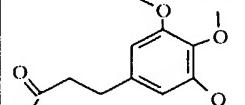
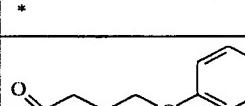
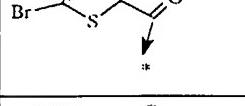
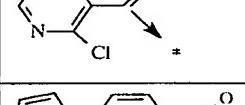
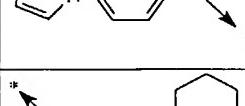
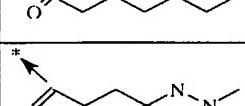
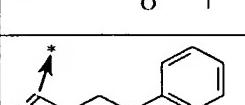
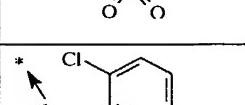
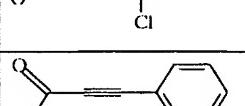
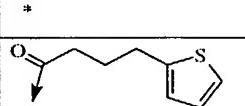
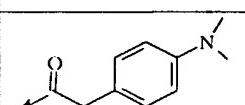
- 94 -

25	"	"		93	8,4	606,4
26	"	"		96	7,4	582,3
27	"	"		93	8,1	624,2
28	"	"		93	7,8	602,2
29	"	"		95	7,4	585,2
30	"	"		87,39	4,0	516,4
31	"	"		92	5,5	560,3
32	"	"		90	5,7	563,3
33	"	"		87,73	5,6	625,4
34	"	"		85,41	6,0	565,4
35	"	"		98,4	6,4	671,1
36	"	"		86	4,9	542,3

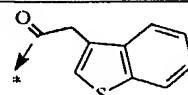
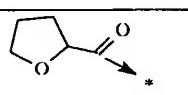
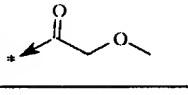
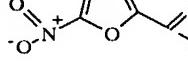
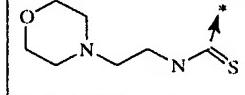
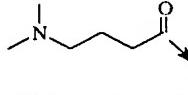
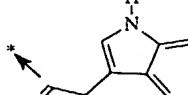
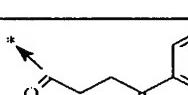
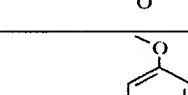
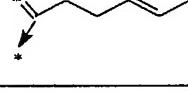
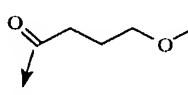
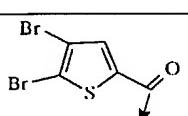
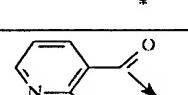
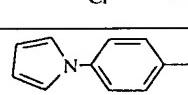
- 95 -

37	"	"		89	6,1	572,3
38	"	"		77,61	6,8	555,4
39	"	"		89,16	4,2	545,4
40	"	"		92,32	5,3	599,3
41	"	"		83	6,0	589,2
42	"	"		36,3	5,9	531,2
43	"	"		83,27	5,9	555,3
44	"	"		82	4,5	564,4
45	"	"		86,75	6,0	577,3
46	"	"		91,95	4,7	501,4
47	"	"		88,94	4,5	475,3
48	"	"		73	5,3	542,3
49	"	"		90,96	4,4	486,4
50	"	"		95,5	5,9	530,4

- 96 -

51	"	"		94,51	6,1	533,4
52	"	"		93,64	6,0	595,4
53	"	"		96,05	6,5	535,4
54	"	"		84,68	6,9	641,1
55	"	"		86	5,5	512,3
56	"	"		92	6,5	542,4
57	"	"		91,29	7,2	525,5
58	"	"		94,7	4,7	515,4
59	"	"		94	5,8	569,3
60	"	"		89,43	6,6	559,3
61	"	"		32	6,9	501,5
62	"	"		93,53	6,4	525,4
63	"	"		94,7	4,9	534,4

- 97 -

64	"	"		94,32	6,4	547,3
65	"	"		91,71	5,2	471,4
66	"	"		92,47	5,0	445,4
67	"	"		58	5,9	512,3
68	"			84,55	3,6	559,4
69	"	"		87,7	4,7	603,4
70	"	"		90,77	4,8	606,4
71	"	"		72,34	4,8	668,4
72	"	"		87,18	5,1	608,4
73	"	"		69,52	5,4	714,1
74	"	"		63,39	4,2	585,3
75	"	"		54,46	5,1	615,4
76	"	"		87,3	5,7	598,4

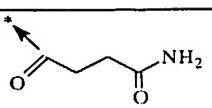
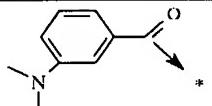
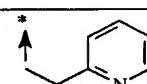
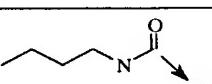
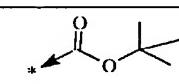
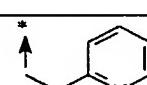
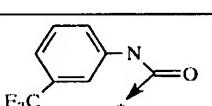
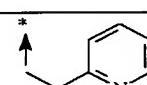
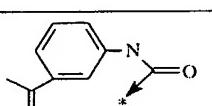
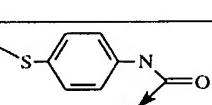
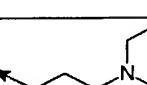
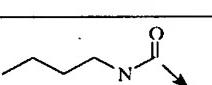
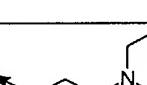
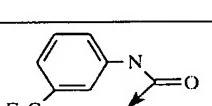
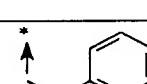
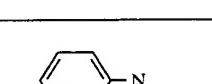
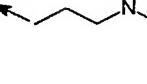
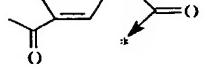
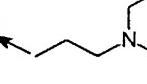
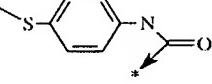
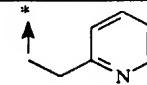
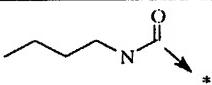
- 98 -

77	"	"		96,1	3,8	588,4
78	"	"		89,9	4,5	642,3
79	"	"		61,5	5,1	632,3
80	"	"		43,65	5,0	574,3
81	"	"		88,18	5,0	598,3
82	"	"		88,6	4,0	607,4
83	"	"		90,08	5,1	620,3
84	"	"		85,57	4,0	544,3
85	"	"		48,41	4,5	585,3
86	"		82,68	6,1	589,3	
87	"	"		79,99	6,5	611,4
88	"	"		86,07	4,8	503,4
89	"	"		82	5,1	551,4
90	"	"		19,44	4,4	502,4

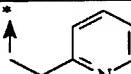
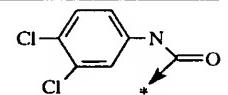
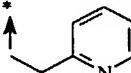
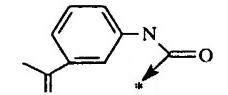
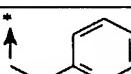
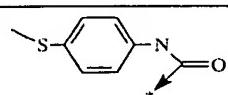
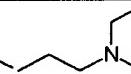
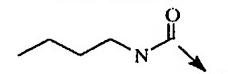
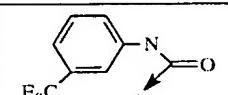
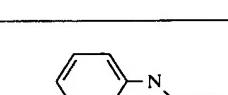
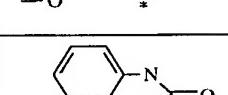
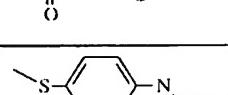
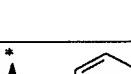
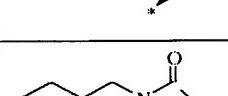
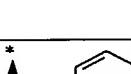
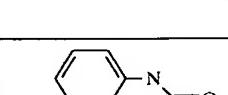
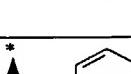
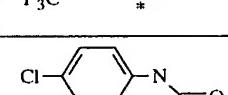
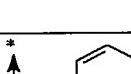
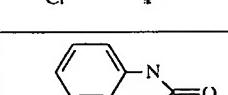
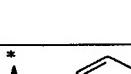
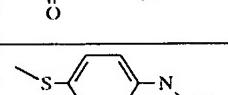
- 99 -

91	"	"		86,48	5,1	550,4
92	"	"		80	6,3	567,3
93	"			94,62	6,6	559,3
94	"	"		57,01	6,9	581,4
95	"	"		92	5,2	473,4
96	"	"		87,4	5,6	521,4
97	"	"		20,99	5,0	472,4
98	"	"		88,63	5,7	520,4
99	"	"		84	6,7	537,3
100	"			89,71	5,2	632,3
101	"	"		90,25	5,5	654,4
102	"	"		90,09	4,0	546,4
103	"	"		71	4,4	594,3

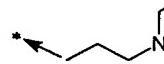
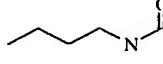
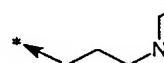
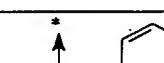
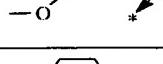
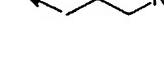
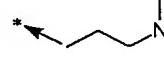
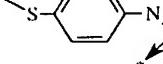
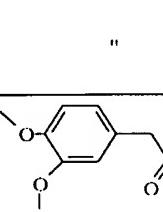
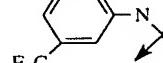
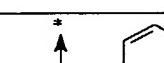
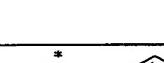
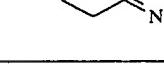
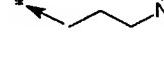
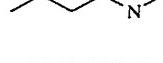
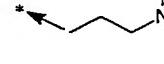
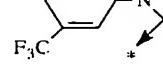
- 100 -

104	"	"		37,19	3,8	545,3
105	"	"		76,55	4,5	593,4
106				69,62	5,9	405,2
107			"	98	7,1	493,2
108			"	80	6,0	467,3
109			"	88	6,5	471,2
110			"	60,04	5,7	427,3
111			"	78	6,5	515,2
112			"	97	6,2	455,2
113			"	70	5,7	489,3
114			"	90	6,2	493,3
115			H → *	62,88	3,6	305,3
116			"	82,99	4,7	393,2

- 101 -

117			"	74,42	5,0	393,1
118			"	10,53	5,4	367,3
119			"	74,79	4,3	371,2
120			"	50,14	3,4	327,3
121			"	70	4,3	415,2
122			"	84	3,9	355,3
123			"	66	3,5	389,3
124			"	94,61	3,9	393,2
125				71	5,5	462,3
126			"	52	6,6	550,2
127			"	57	6,8	550,1
128			"	60	5,6	524,2
129			"	64	6,1	528,2

- 102 -

130			"	27	5,4	484,3
131			"	51	6,2	572,2
132			"	73	5,7	512,2
133			"	61	5,4	546,2
134			"	43	5,8	550,2
135				76	5,3	483,3
136			"	49	6,4	571,2
137			"	63	6,6	571,1
138			"	79	5,4	545,2
139			"	57	5,9	549,2
140			"	66,58	5,2	505,3
141			"	61	6,0	593,2
142			"	67	5,5	533,2

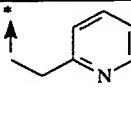
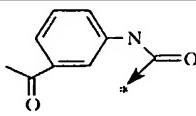
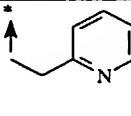
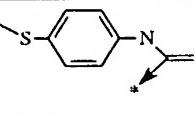
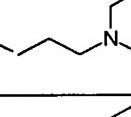
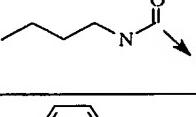
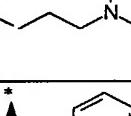
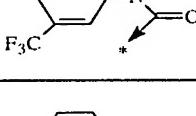
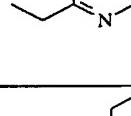
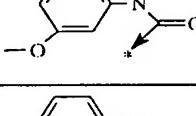
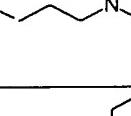
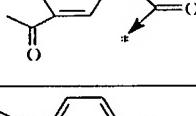
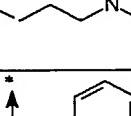
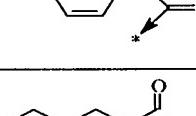
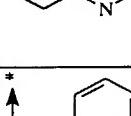
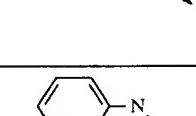
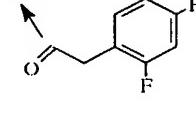
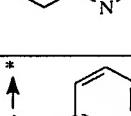
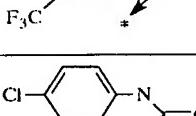
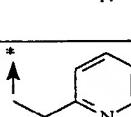
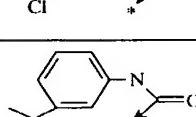
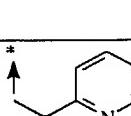
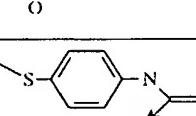
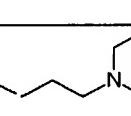
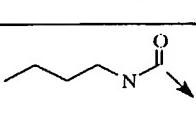
- 103 -

143			"	61	5,2	567,3
144			"	51	5,6	571,2
145				56	7,0	457,3
146			"	64	8,1	545,2
147			"	52	8,3	545,2
148			"	69	7,1	519,3
149			"	70	7,6	523,3
150			"	63,77	6,7	479,4
151			"	50	7,3	567,3
152			"	46	7,3	507,3
153			"	78	6,7	541,3
154			"	66	7,0	545,3

- 104 -

155				68	6,0	457,2
156			"	65	7,1	545,2
157			"	67	7,3	545,1
158			"	66	6,1	519,2
159			"	77	6,6	523,2
160			"	60,49	5,8	479,3
161			"	60	6,6	567,3
162			"	69	6,2	507,2
163			"	50	5,8	541,2
164			"	49	6,2	545,2
165				67	4,4	466,3
166			"	45	5,5	554,2
167			"	65,89	5,7	554,1

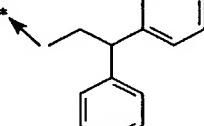
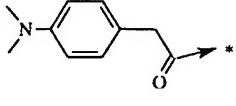
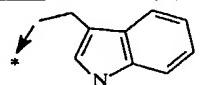
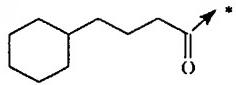
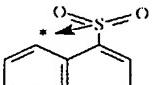
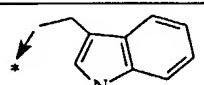
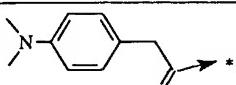
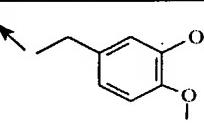
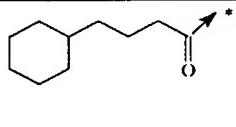
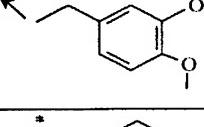
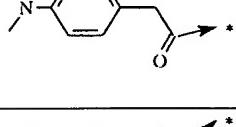
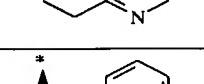
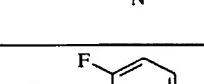
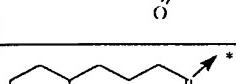
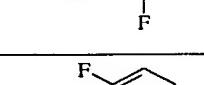
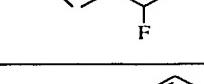
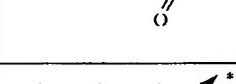
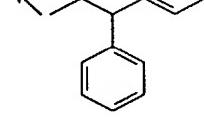
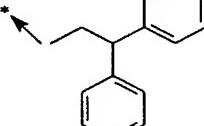
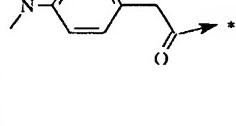
- 105 -

168			"	5	5,4	528,2
169			"	64,08	5,0	532,2
170			"	62,51	4,3	488,3
171			"	55	5,2	576,3
172			"	50,35	4,7	516,3
173			"	7	5,2	550,3
174			"	48,63	4,8	554,3
175				53	5,7	459,2
176			"	49	6,9	547,2
177			"	61	7,1	547,1
178			"	57	5,9	521,2
179			"	65	6,4	525,2
180			"	88,99	5,6	481,3

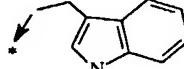
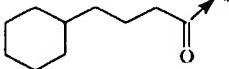
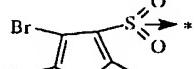
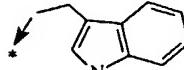
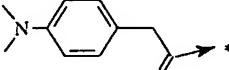
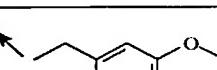
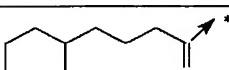
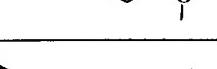
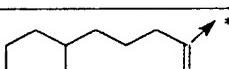
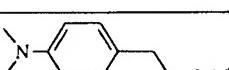
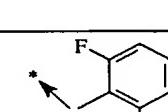
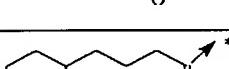
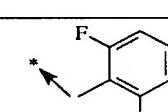
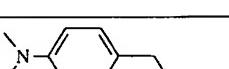
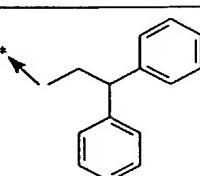
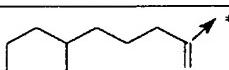
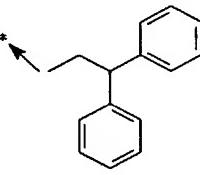
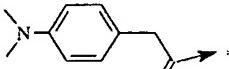
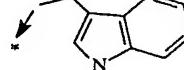
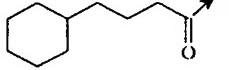
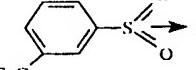
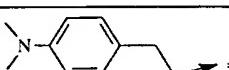
- 106 -

181			"	58	6,4	569,2
182			"	64	6,0	509,2
183			"	63	6,0	547,2
184				67,83	10,1	516,3
185			"	61,66	6,7	525,3
186			"	40,48	9,9	537,3
187			"	50	6,4	546,3
188			"	42,57	7,4	478,4
189			"	29	4,8	487,3
190			"	55	10,3	499,3
191			"	19,39	6,7	508,3
192			"	67	11,1	567,3

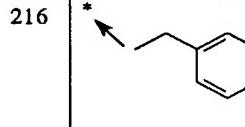
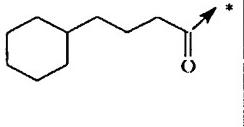
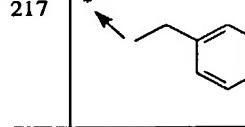
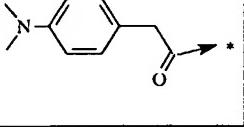
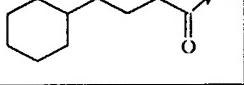
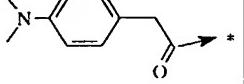
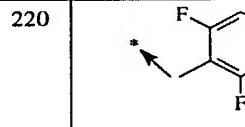
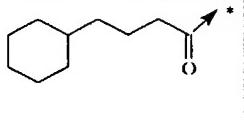
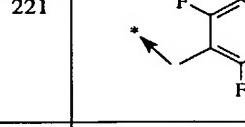
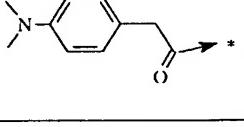
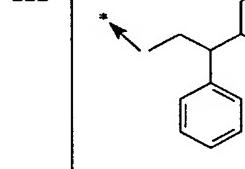
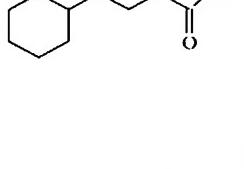
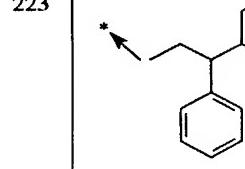
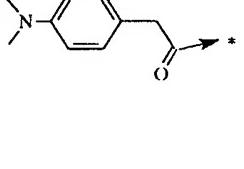
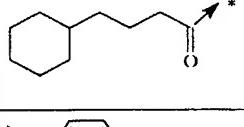
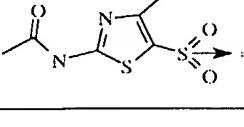
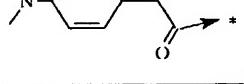
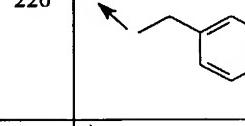
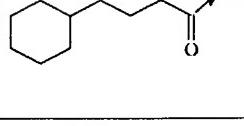
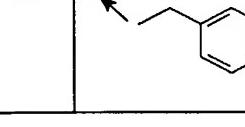
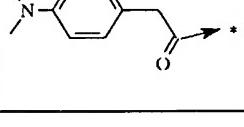
- 107 -

193			"	64,73	7,9	576,3
194				92	10,6	586,3
195			"	85	7,3	595,3
196			"	96	10,5	607,3
197			"	89,25	7,2	616,3
198			"	98,24	7,9	548,3
199			"	94	5,6	557,3
200			"	98	10,8	569,2
201			"	93,17	7,3	578,2
202			"	97,82	11,7	637,3
203			"	88,11	8,5	646,3

- 108 -

204				73	11,2	690,0
205			"	60,44	7,9	699,0
206			"	76	11,1	711,0
207			"	72,2	7,8	720,0
208			"	89,42	8,5	652
209			"	48	6,2	659,0
210			"	78,2	11,6	673,0
211			"	66,1	7,9	682,0
212			"	78	12,6	739,1
213			"	88,77	9,1	750,0
214				73	10,6	604,3
215			"	67	7,5	613,2

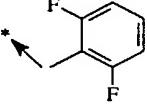
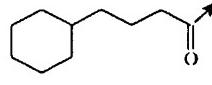
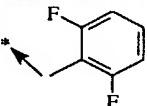
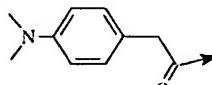
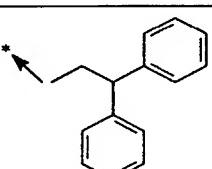
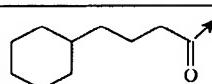
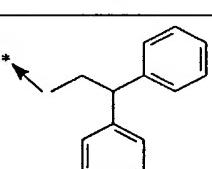
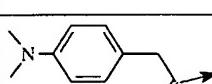
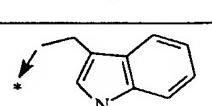
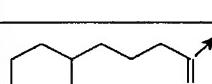
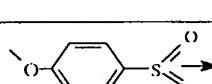
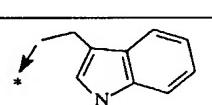
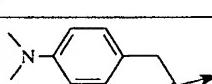
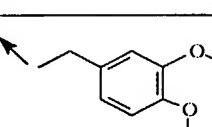
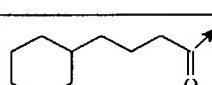
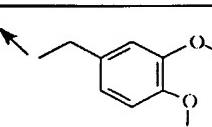
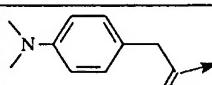
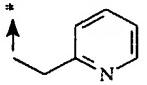
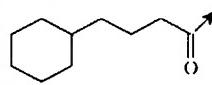
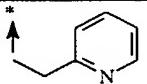
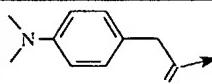
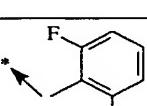
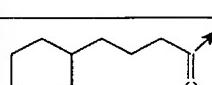
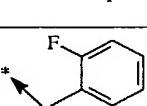
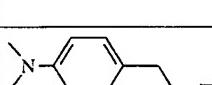
- 109 -

216			"	73	10,5	625,3
217			"	83	7,3	634,2
218			"	87,32	7,9	566,3
219			"	79	5,7	575,2
220			"	89	10,7	587,2
221			"	78,75	7,4	596,2
222			"	95	11,6	655,3
223			"	79	8,6	664,3
224				58	9,4	614,2
225			"	78	6,4	623,2
226			"	75	9,2	635,3
227			"	88	6,1	644,3

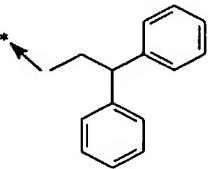
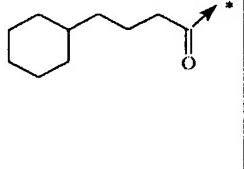
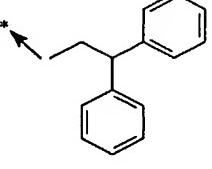
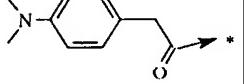
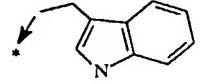
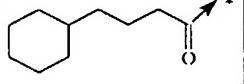
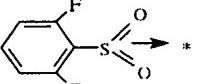
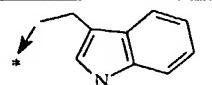
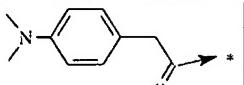
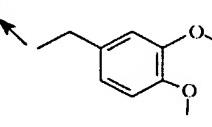
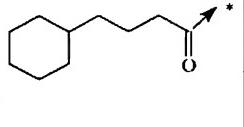
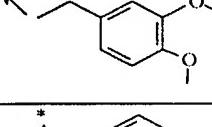
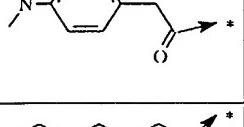
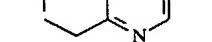
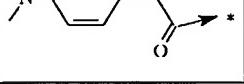
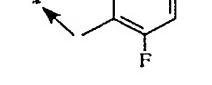
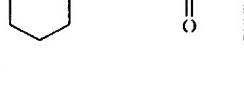
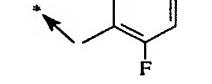
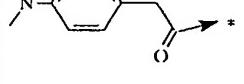
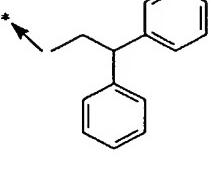
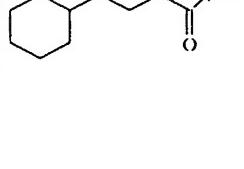
- 110 -

228			"	86	6,7	576,3
229			"	80	4,6	585,2
230			"	73	9,5	597,2
231			"	66	6,2	606,2
232			"	62	10,5	665,3
233			"	81	7,5	674,3
234				92	8,9	540,3
235			"	86	5,6	549,2
236			"	91	8,7	561,3
237			"	94,51	5,4	570,2
238			"	93,36	6,2	502,3
239			"	97	3,8	511,3

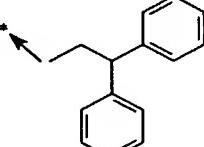
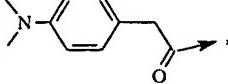
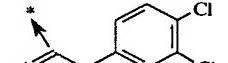
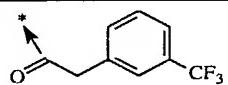
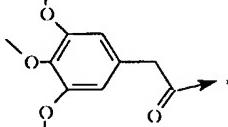
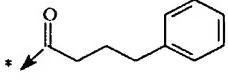
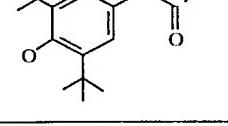
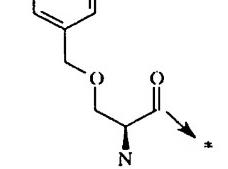
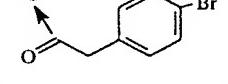
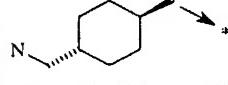
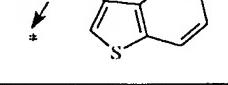
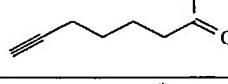
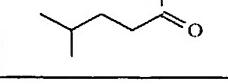
- 111 -

240			"	98,13	9,0	523,3
241			"	82	5,4	532,2
242			"	99	10,1	591,3
243			"	94,74	6,8	600,3
244				89	9,8	596,3
245			"	81	6,6	605,3
246			"	96	9,7	617,3
247			"	85,68	6,4	626,3
248			"	98,65	7,1	558,3
249			"	92	4,8	567,2
250			"	96	10,0	579,2
251			"	88,12	6,5	588,2

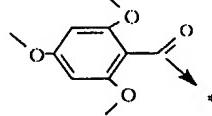
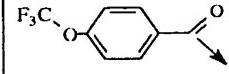
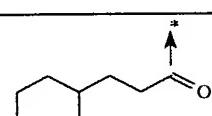
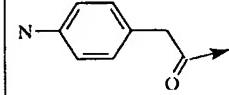
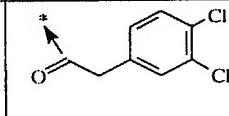
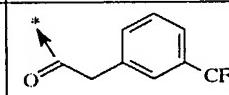
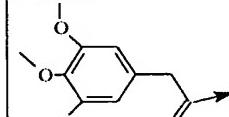
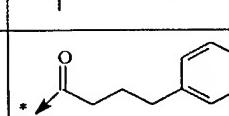
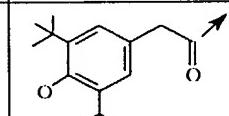
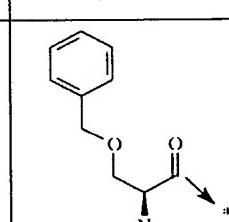
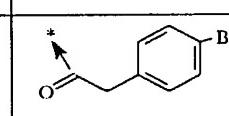
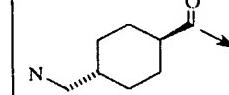
- 112 -

252			"	97	10,9	647,3
253			"	86	7,8	656,3
254				79	10,1	572,2
255			"	79	7,0	581,2
256			"	71	10,0	593,3
257			"	72,74	6,6	602,2
258			"	79,1	7,4	534,3
259			"	74	4,9	543,2
260			"	84,17	10,3	555,2
261			"	76,16	6,7	564,2
262			"	95	11,1	623,3

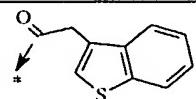
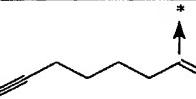
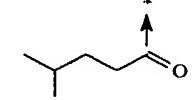
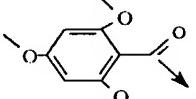
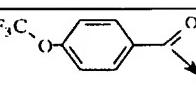
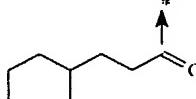
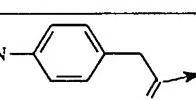
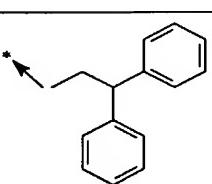
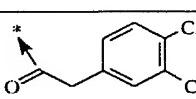
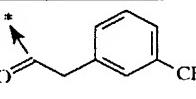
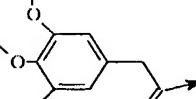
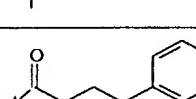
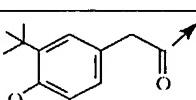
- 113 -

263			"	78,91	8,0	632,3
264			H → *	75,26	5,1	430,2
265	"		"	90,43	5,0	430,3
266	"		"	74,93	4,3	452,3
267	"		"	79,62	4,9	390,3
268	"		"	92,82	5,6	490,4
269	"		"	68,87	3,6	421,3
270	"		"	79,07	4,9	440,2
271	"		"	84,22	3,0	392,3
272	"		"	67,34	4,9	418,2
273	"		"	81,63	4,4	352,3
274	"		"	90,11	4,7	342,3

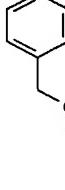
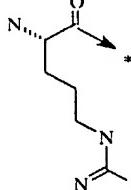
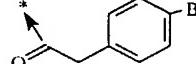
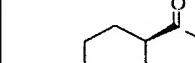
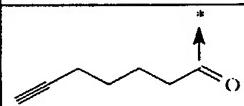
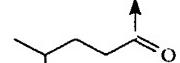
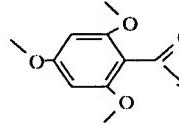
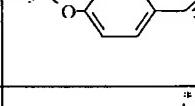
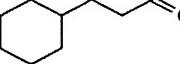
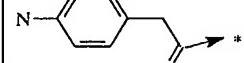
- 114 -

275	"		"	54,36	4,3	438,3
276	"		"	81,69	4,9	432,2
277	"		"	85,62	5,2	382,3
278	"		"	86,19	3,2	377,3
279	* *→		"	94,76	4,9	451,2
280	"		"	99,42	4,7	451,3
281	"		"	90,55	4,0	473,3
282	"		"	93,80	4,6	411,3
283	"		"	82,71	5,4	511,4
284	"		"	90,85	3,4	442,3
285	"		"	98,65	4,6	461,2
286	"		"	98,80	2,8	404,3

- 115 -

287	"		"	86,02	4,6	439,3
288	"		"	97,47	4,1	373,3
289	"		"	99,31	4,4	363,3
290	"		"	45,77	4,1	459,3
291	"		"	94,07	4,6	453,3
292	"		"	95,65	5,0	403,4
293	"		"	94,30	2,9	398,3
294			"	80,64	5,9	481,2
295	"		"	98,05	5,7	481,3
296	"		"	94,93	5,0	503,4
297	"		"	96,81	5,6	441,3
298	"		"	95,00	6,3	541,4

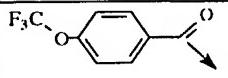
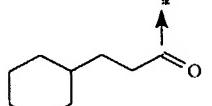
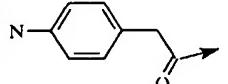
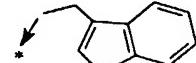
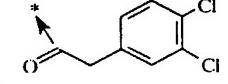
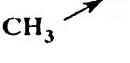
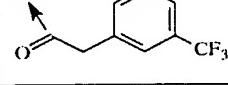
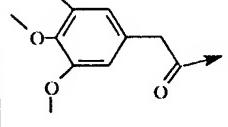
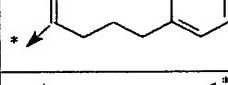
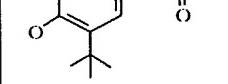
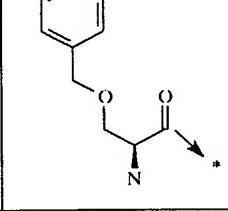
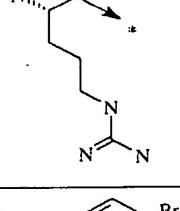
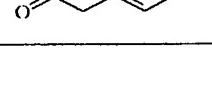
- 116 -

299	"		"	95,13	4,2	472,4
300	"		"	52,68	3,2	452,4
301	"		"	98,03	5,6	491,2
302	"		"	96,44	3,7	217,9
303	"		"	97,22	5,6	469,3
304	"		"	96,97	5,2	403,3
305	"		"	99,05	5,4	393,4
306	"		"	32,67	5,1	489,3
307	"		"	84,51	5,6	483,3
308	"		"	98,44	6,0	433,4
309	"		"	97,78	4,0	428,3

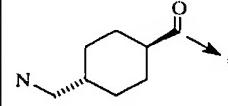
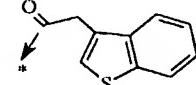
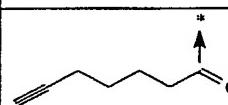
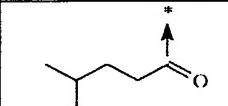
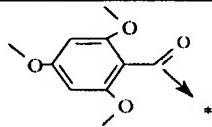
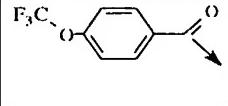
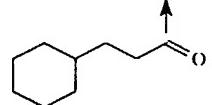
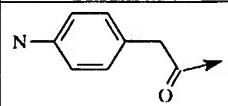
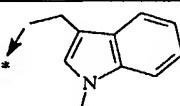
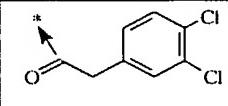
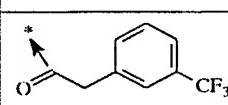
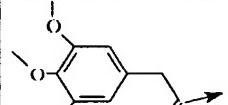
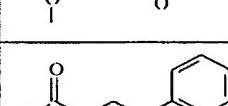
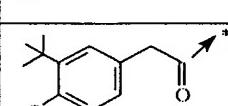
- 117 -

310			"	79,54	5,0	460,2
311	"		"	78,59	4,9	460,3
312	"		"	66,24	4,2	482,3
313	"		"	70,15	4,8	420,3
314	"		"	57,87	5,5	520,4
315	"		"	71,26	3,6	451,3
316	"		"	81,16	4,8	470,2
317	"		"	74,96	2,9	413,3
318	"		"	53,47	4,8	448,3
319	"		"	87,88	4,3	382,3
320	"		"	91,41	4,6	372,3
321	"		"	1,59	5,0	468,3

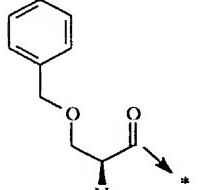
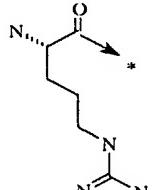
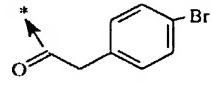
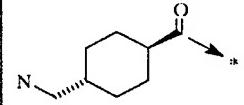
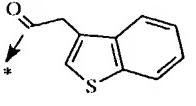
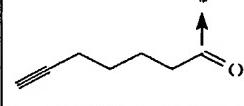
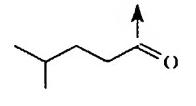
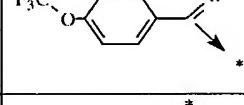
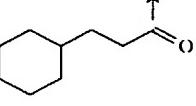
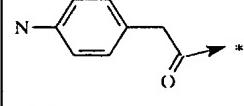
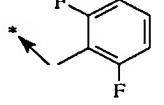
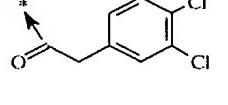
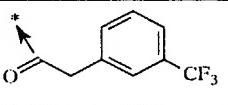
- 118 -

322	"		"	77,81	4,8	462,3
323	"		"	76,59	5,1	412,3
324	"		"	83,35	3,1	407,3
325				87,42	5,2	444,2
326	"		"	98,89	5,1	444,3
327	"		"	95,68	4,3	466,3
328	"		"	97,27	4,9	404,3
329	"		"	95,73	5,7	504,4
330	"		"	83,37	3,7	435,3
331	"		"	71,88	3,2	413,3
332	"		"	98,33	5,0	454,2

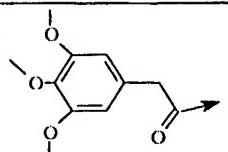
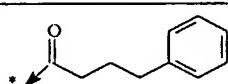
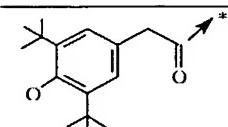
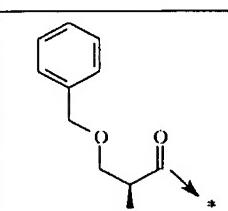
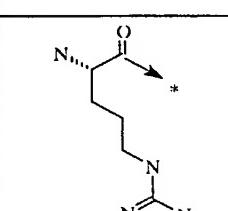
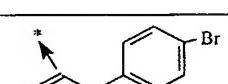
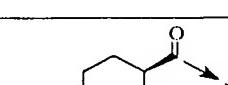
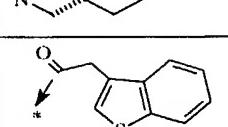
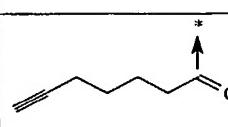
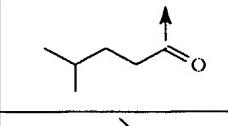
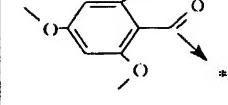
- 119 -

333	"		"	83,73	3,0	397,3
334	"		"	94,77	5,0	432,3
335	"		"	95,88	4,5	366,3
336	"		"	98,9	4,7	356,3
337	"		"	50,74	4,4	452,3
338	"		"	95,39	5,0	446,3
339	"		"	98,2	5,3	396,3
340	"		"	92,35	3,2	391,3
341			H → *	90,41	5,1	444,2
342	"		"	87,41	5,0	444,3
343	"		"	87,37	4,3	466,3
344	"		"	83,01	4,9	404,3
345	"		"	89,47	5,6	504,4

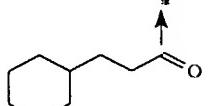
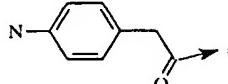
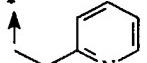
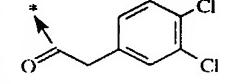
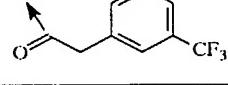
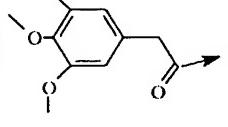
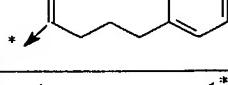
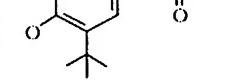
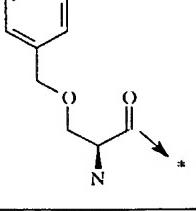
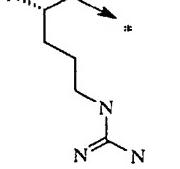
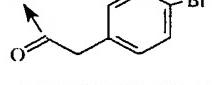
- 120 -

346	"		"	77,55	3,6	435,3
347	"		"	49,49	2,4	414,3
348	"		"	85,63	4,9	454,2
349	"		"	88,12	2,9	397,3
350	"		"	87,73	4,9	432,3
351	"		"	84,48	4,4	366,3
352	"		"	82,03	4,7	356,3
353	"		"	82,93	4,9	446,3
354	"		"	72,6	5,3	396,3
355	"		"	86,75	3,2	391,3
356			"	93,75	4,7	413,1
357	"		"	96,13	4,6	413,2

- 121 -

358	"		"	98,3	3,8	435,2
359	"		"	96,45	4,5	373,2
360	"		"	97,9	5,3	473,4
361	"		"	97,57	3,0	404,3
362	"		"	78,0	2,5	383,2
363	"		"	98,96	4,5	423,1
364	"		"	93,98	2,4	366,3
365	"		"	97,98	4,5	401,2
366	"		"	93,33	4,0	335,2
367	"		"	95,73	4,3	325,3
368	"		"	1,21	3,9	421,3

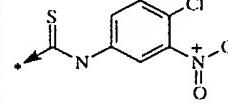
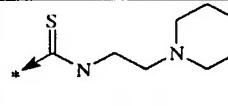
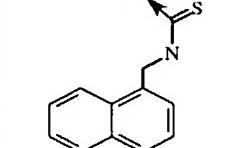
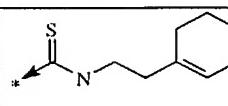
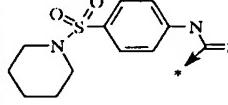
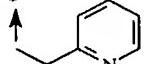
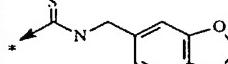
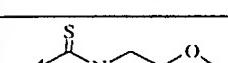
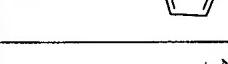
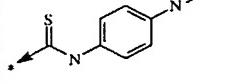
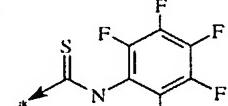
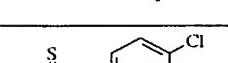
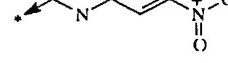
- 122 -

369	"		"	88,55	4,6	415,2
370	"		"	95,93	4,9	365,3
371	"		"	99,1	2,6	360,2
372			"	90,59	3,4	392,1
373	"		"	93,57	3,3	392,2
374	"		"	97,23	2,6	414,2
375	"		"	93,83	3,1	352,3
376	"		"	96,81	4,0	452,4
377	"		"	97,7	2,2	383,3
378	"		"	53,69	2,3	362,2
379	"		"	97,1	3,1	402,1

- 123 -

380	"		"	70,3	2,5	345,3
381	"		"	97,59	3,1	380,2
382	"		"	86,74	2,4	314,2
383	"		"	87,28	2,6	304,3
384	"		"	10,27	3,1	400,2
385	"		"	93,38	3,1	394,2
386	"		"	88,99	3,4	344,3
387	"		"	89,43	2,5	339,3
388			H	86,18	4,2	458,3
389	"		"	37,01	3,9	404,3
390	"		"	57,02	2,7	437,4
391	"		"	78,70	4,3	441,3
392	"		"	67,94	4,6	490,3

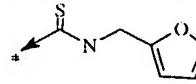
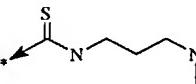
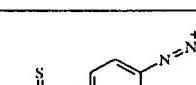
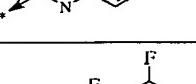
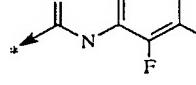
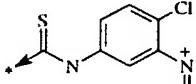
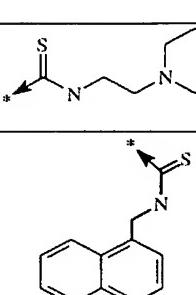
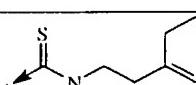
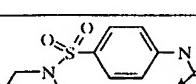
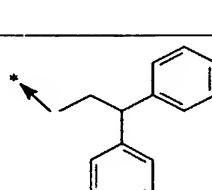
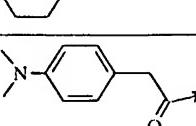
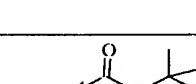
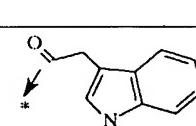
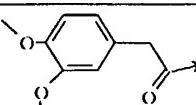
- 124 -

393	"		"	39,75	4,5	479,3
394	"		"	94,48	2,8	435,4
395	"		"	83,7	3,4	432,3
396	"		"	96,5	4,7	464,4
397	"		"	43,75	4,5	547,3
398			"	86,87	3,3	399,3
399	"		"	47,77	2,9	345,3
400	"		"	82	3,4	382,3
401	"		"	97,10	3,8	431,2
402	"		"	76,92	3,8	420,2
403	"		"	97,3	2,8	373,3
404	"		"	95,9	4,0	405,3

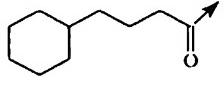
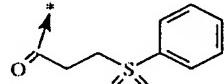
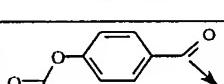
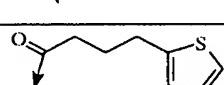
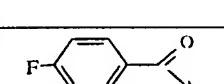
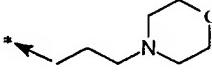
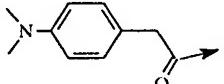
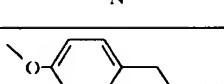
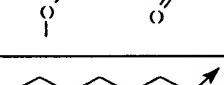
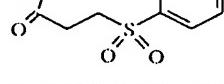
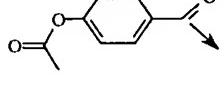
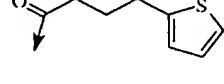
- 125 -

405	"		"	69,50	3,7	488,3
406			"	90,79	4,1	420,3
407	"		"	86,38	2,5	399,3
408	"		"	67,52	4,6	452,2
409	"		"	99,8	2,7	397,3
410	"		"	97,7	3,3	394,3
411			"	87,97	5,0	488,3
412	"		"	97,23	3,6	467,4
413	"		"	99,29	3,7	465,4
414	"		"	96,2	4,2	462,4
415	"		"	72,0	5,5	494,3
416			"	85,09	4,3	467,3

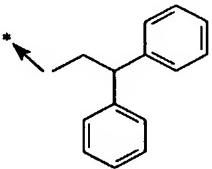
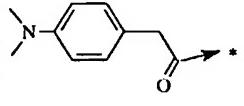
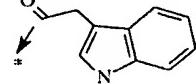
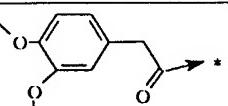
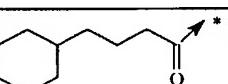
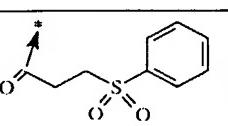
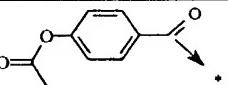
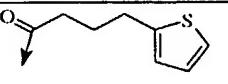
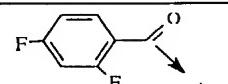
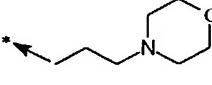
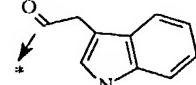
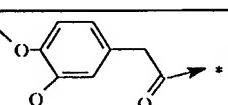
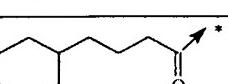
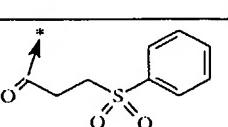
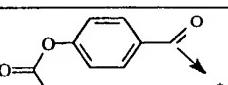
- 126 -

417	"		"	68,52	4,1	413,3
418	"		"	98,76	2,8	446,4
419	"		"	73,21	4,4	450,3
420	"		"	76,94	4,7	499,2
421	"		"	85,12	4,6	488,2
422	"		"	98,15	2,9	444,4
423	"		"	58	5,1	477,3
424	"		"	25	3,6	410,3
425	"		"	69,90	4,6	556,3
426				90,11	8,2	556,3
427	"		"	95,30	9,7	552,3
428	"		"	89,35	9,6	573,3

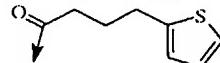
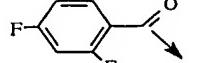
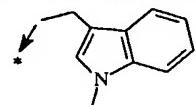
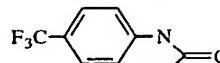
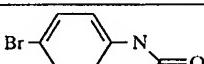
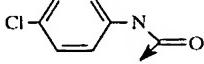
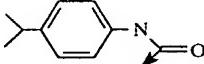
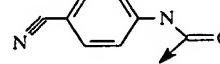
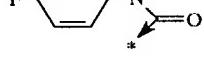
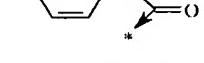
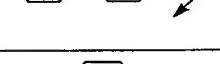
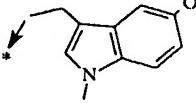
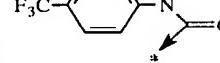
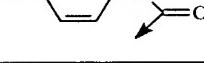
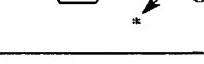
- 127 -

429	"		"	97,48	11,8	547,4
430	"		"	91,35	9,6	591,3
431	"		"	66,60	9,7	557,3
432	"		"	97,25	10,5	547,3
433	"		"	98,20	10,2	549,3
434			"	88,28	4,7	489,3
435	"		"	94,30	5,8	485,3
436	"		"	92,92	5,6	506,3
437	"		"	95,73	7,1	480,4
438	"		"	89,80	5,6	524,3
439	"		"	69,38	5,6	490,3
440	"		"	95,21	6,2	480,3
441	"		"	96,98	6,0	482,3

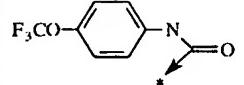
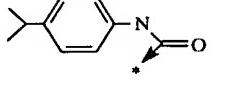
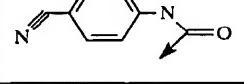
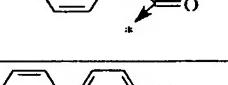
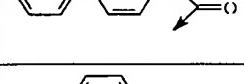
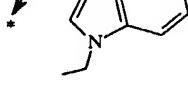
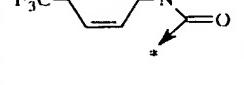
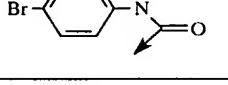
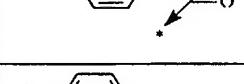
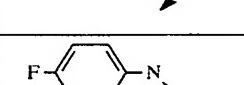
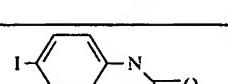
- 128 -

442			H → *	85,00	5,4	456,3
443	"		"	94,40	6,5	452,3
444	"		"	91,10	6,3	473,3
445	"		"	96,60	7,7	447,3
446	"		"	92,80	6,3	491,2
447	"		"	85,40	6,3	457,2
448	"		"	96,70	6,9	447,2
449	"		"	98	6,7	449,2
450			"	38,17	3,6	385,2
451	"		"	92,70	3,4	406,2
452	"		"	89,50	4,7	380,3
453	"		"	86,24	3,4	424,2
454	"		"	71,20	3,3	390,2

- 129 -

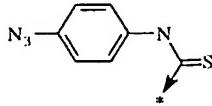
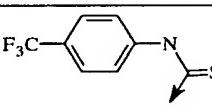
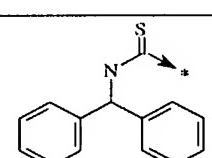
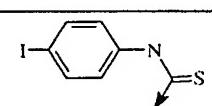
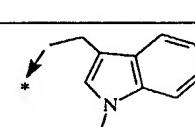
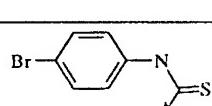
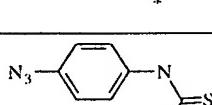
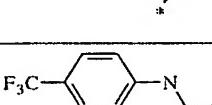
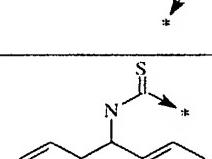
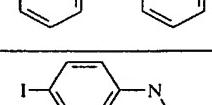
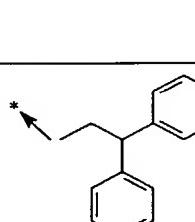
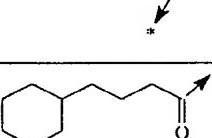
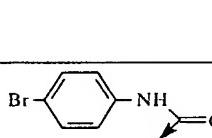
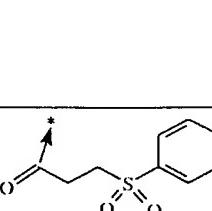
455	"		"	88,60	3,8	380,2
456	"		"	89,26	3,5	382,2
457			"	96,55	4,9	445,3
458	"		"	94,46	4,8	455,2
459	"		"	95,6	4,7	411,3
460	"		"	98,1	5,0	461,3
461	"		"	93,31	5,1	419,4
462	"		"	97,08	4,2	402,3
463	"		"	94,61	4,4	395,3
464	"		"	97,05	4,9	503,2
465	"		"	95,13	5,1	453,4
466			"	93,21	4,8	475,3
467	"		"	94,08	4,7	485,2
468	"		"	93,08	4,6	441,3

- 130 -

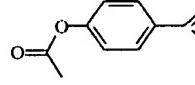
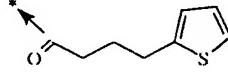
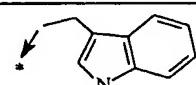
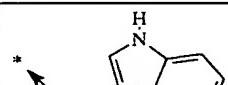
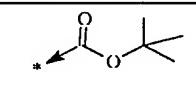
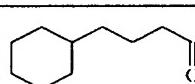
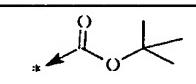
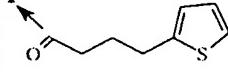
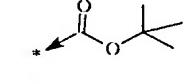
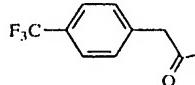
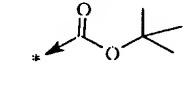
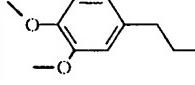
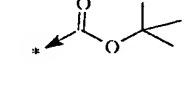
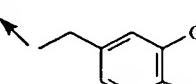
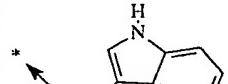
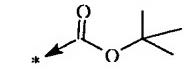
469	"		"	95,17	4,9	491,3
470	"		"	89,99	5,0	449,4
471	"		"	92	4,1	432,3
472	"		"	94,71	4,3	425,3
473	"		"	95,3	4,8	533,2
474	"		"	94,13	5,0	483,4
475			"	95	5,1	459,3
476	"		"	94,69	5,0	469,2
477	"		"	94,44	4,9	425,3
478	"		"	98	5,2	475,3
479	"		"	96,2	5,3	433,4
480	"		"	93	4,4	416,3
481	"		"	94,59	4,6	409,3
482	"		"	95,22	5,1	517,2

483	"		"	95,7	5,3	467,4
484			"	94,8	4,6	457,2
485	"		"	86,7	4,5	420,3
486	"		"	88,5	4,8	447,3
487	"		"	96,9	5,1	483,4
488	"		"	92,3	4,7	505,2
489			"	65,4	4,9	471,2
490	"		"	62,6	4,7	434,3
491	"		"	57,9	5,0	461,3
492	"		"	94,2	5,3	497,4
493	"		"	54,0	5,0	519,2
494			"	54,6	4,8	501,3

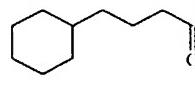
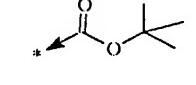
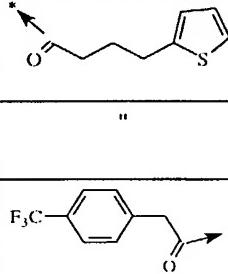
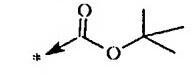
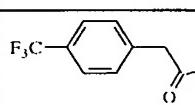
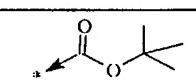
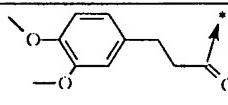
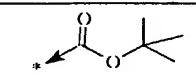
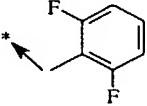
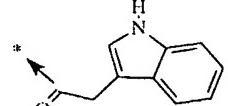
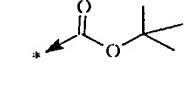
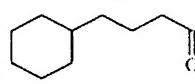
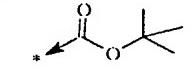
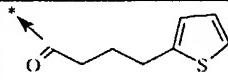
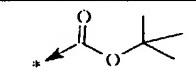
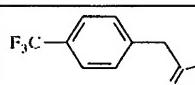
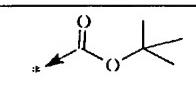
- 132 -

495	"		"	64,9	4,7	464,3
496	"		"	70,4	4,9	491,3
497	"		"	96,5	5,2	527,4
498	"		"	55,7	4,9	549,2
499			"	57,4	5,1	485,3
500	"		"	59,3	4,9	448,4
501	"		"	53,6	5,2	475,3
502	"		"	97,8	5,4	511,4
503	"		"	10 +36,87	5,2	533,2
504				96,33	11,2	646,3
505	"		"	92,67	9,4	690,1

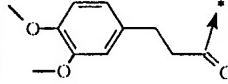
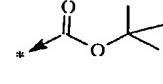
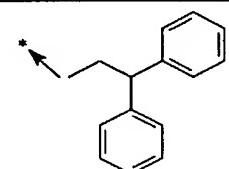
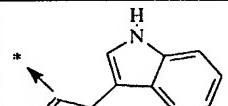
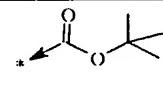
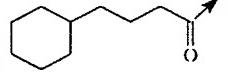
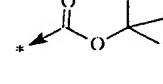
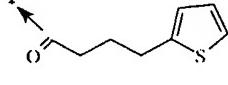
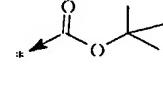
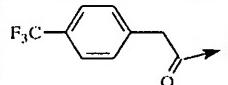
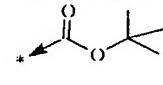
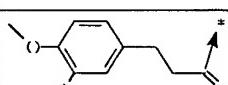
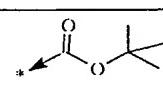
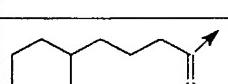
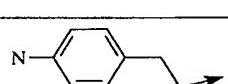
- 133 -

506	"		"	41,11	9,5	656,2
507	"		"	97,65	10,1	646,2
508	"		"	96,29	9,9	648,2
509				90,89	8,5	501,3
510	"	"	H → *	61,04	5,8	401,2
511	"			99,16	10,5	496,4
512	"	"	H → *	95,73	7,1	396,3
513	"			66	9,3	496,3
514	"	"	H → *	95,00	8,9	396,2
515	"			96,61	9,5	530,3
516	"	"	H → *	94,05	6,4	430,3
517	"			87	8,6	536,3
518	"	"	H → *	91,59	5,6	436,3
519				86,84	8,4	522,3
520	"	"	H → *	94,18	5,4	422,3

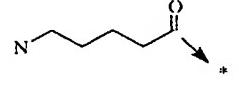
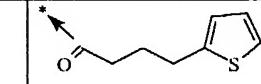
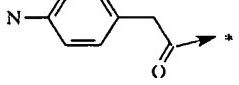
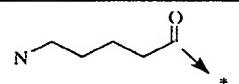
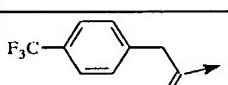
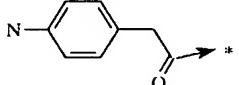
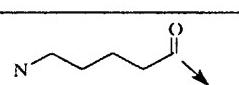
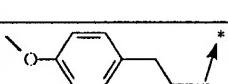
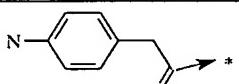
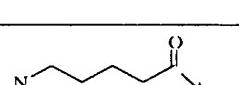
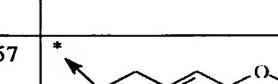
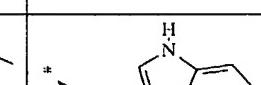
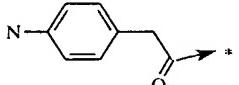
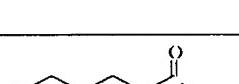
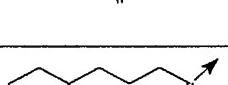
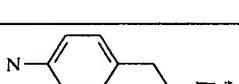
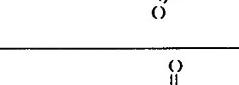
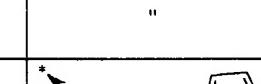
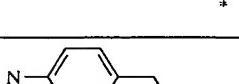
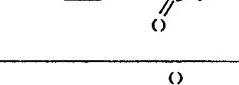
- 134 -

521	"			99,75	10,4	517,4
522	"	"	H 	96,8	6,8	417,4
523	"			70,34	9,1	517,3
524	"	"	H 	93,49	5,8	417,3
525	"			93,03	9,3	551,3
526	"	"	H 	97,13	6,1	451,3
527	"			74,37	8,4	557,3
528	"	"	H 	92,92	5,3	457,3
529				92,92	8,8	484,3
530	"	"	H 	92,68	5,5	384,2
531	"			98,29	10,8	479,3
532	"	"	H 	96,39	7,0	379,3
533	"			99	9,5	479,2
534	"	"	H 	99,76	6,0	379,2
535	"			99,17	9,7	513,2

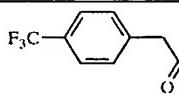
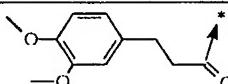
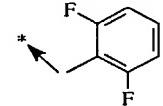
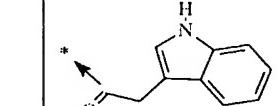
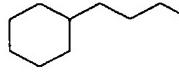
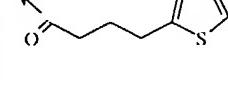
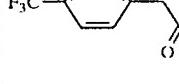
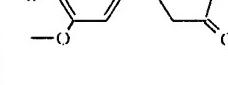
- 135 -

536	"	"	H → *	99,74	6,3	413,2
537	"			68,71	8,7	519,3
538	"	"	H → *	90,09	5,4	419,3
539				91,37	9,8	552,3
540	"	"	H → *	95,39	6,6	452,3
541	"			98,71	11,7	547,4
542	"	"	H → *	99,02	7,9	447,4
543	"			79,38	10,5	547,3
544	"	"	H → *	95,46	7,1	447,3
545	"			95,3	10,6	581,3
546	"	"	H → *	95,45	7,3	481,3
547	"			80,92	9,8	587,3
548	"	"	H → *	92,06	6,5	487,3
549				63	7,7	529,4

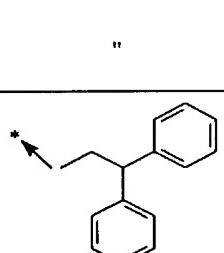
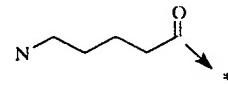
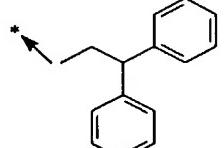
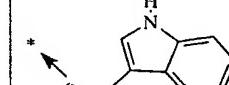
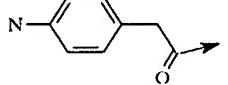
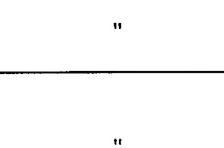
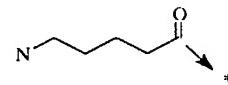
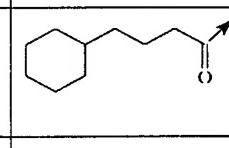
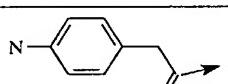
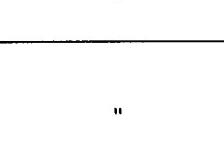
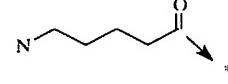
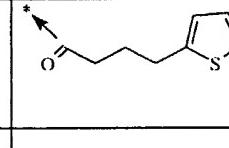
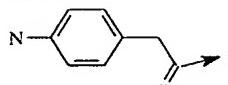
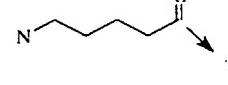
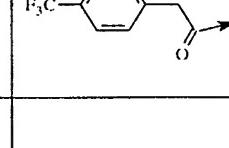
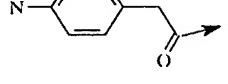
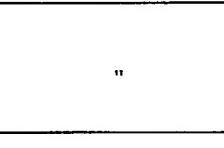
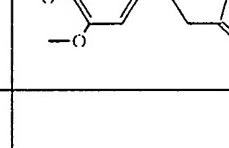
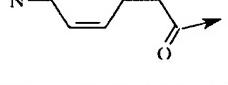
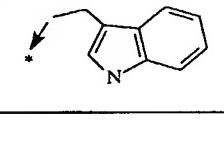
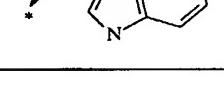
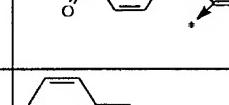
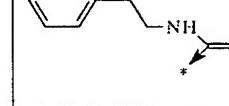
- 136 -

550	"	"		79	7.1	495,4
551	"			70	6,7	529,3
552	"	"		77	6,3	495,3
553	"			61	6,9	563,3
554	"	"		69	6,5	529,3
555	"			69	6,1	569,3
556	"	"		76	5,8	535,3
557				79	5,9	555,3
558	"	"		88	5,6	521,3
559	"			90,81	7,4	550,4
560	"	"		95,6	6,9	516,4
561	"			80,85	6,4	550,3
562	"	"		85,8	6,0	516,3

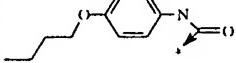
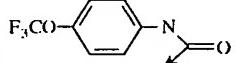
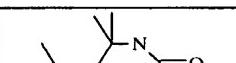
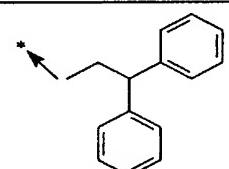
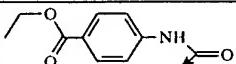
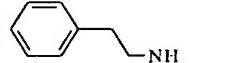
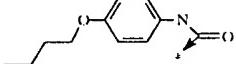
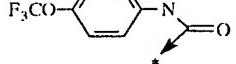
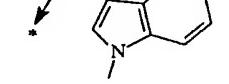
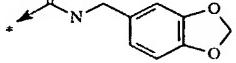
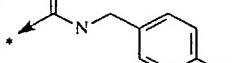
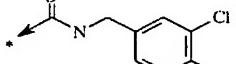
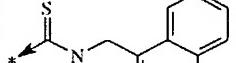
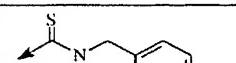
- 137 -

563	"			92,92	6,6	584,3
564	"	"		97,26	6,3	550,3
565	"			82,91	5,8	590,3
566	"	"		87,77	5,5	556,3
567				86	6,0	517,3
568	"	"		83,41	5,7	483,3
569	"			95	7,6	512,3
570	"	"		94,08	7,1	478,4
571	"			87,39	6,5	512,3
572	"	"		90,06	6,1	478,3
573	"			85,61	6,8	546,2
574	"	"		83,51	6,4	512,3
575	"			78,63	5,9	552,3

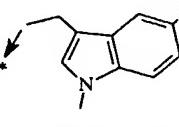
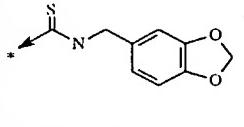
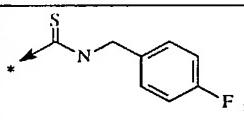
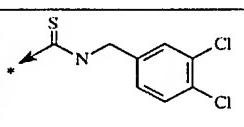
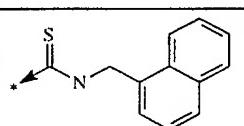
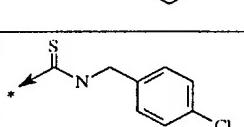
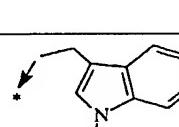
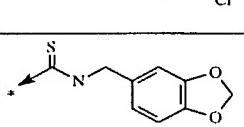
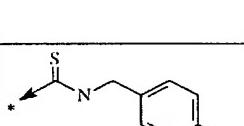
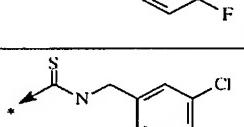
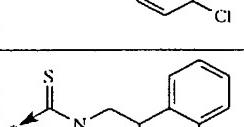
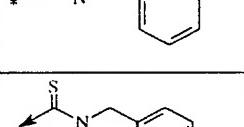
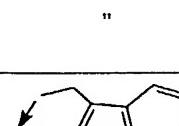
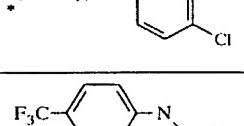
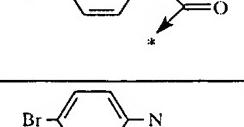
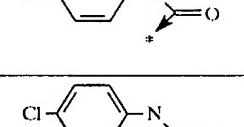
- 138 -

576	"	"			79,58	5,6	518,3
577				84	7,1	585,3	
578	"	"			91	6,7	551,3
579	"			89,59	8,6	580,4	
580	"	"			97,13	7,9	546,4
581	"			83	7,6	580,3	
582	"	"			92,05	7,1	546,3
583	"			86	7,8	614,3	
584	"	"			95,49	7,3	580,3
585	"			77	7,0	620,3	
586	"	"			91,1	6,6	586,4
587			H	95	4,6	435	
588	"		"	90	4,4	391,3	

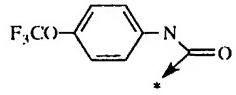
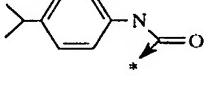
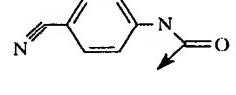
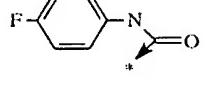
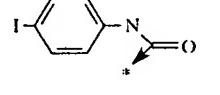
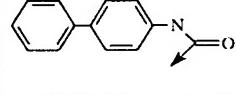
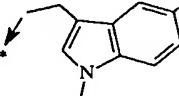
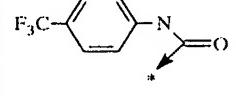
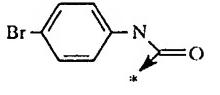
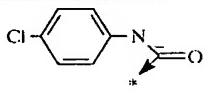
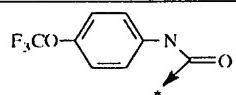
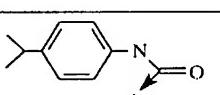
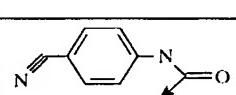
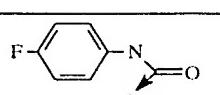
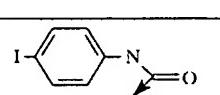
- 139 -

589	"		"	88	5,1	435,3
590	"		"	92	4,9	447,3
591	"		"	20,32	5,1	399,4
592			"	85	5,3	486,3
593	"		"	97	5,1	442,3
594	"		"	92	5,7	486,4
595	"		"	79	5,5	498,3
596			"	93,4	4,68	451,29
597	"		"	94,9	4,86	425,27
598	"		"	97,9	5,37	475,22
599	"		"	97,1	5,20	457,32
600	"		"	95,1	5,10	441,24

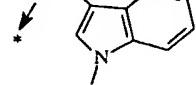
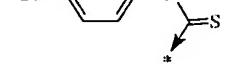
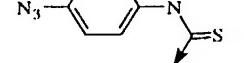
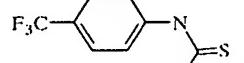
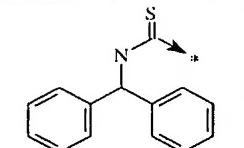
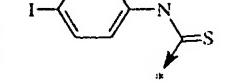
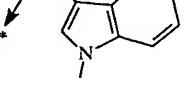
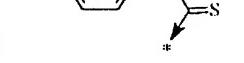
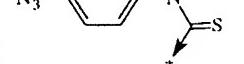
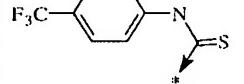
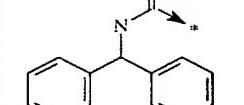
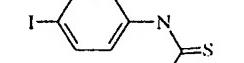
- 140 -

601			"	91.1	4.61	481.29
602	"		"	97.5	4.78	455.29
603	"		"	98.0	5.28	505.22
604	"		"	95.4	5.12	487.33
605	"		"	94.0	5.03	471.27
606			"	89.8	4.86	465.29
607	"		"	98.2	5.03	439.29
608	"		"	97.6	5.53	489.24
609	"		"	93.3	5.36	471.34
610	"		"	91.4	5.27	455.26
611			CH <sub>3</sub> → *	94	4.9	459.3
612	"		"	92.95	4.8	469.2
613	"		"	91.61	4.7	425.3

- 141 -

614	"		"	92	5.0	475,3
615	"		"	85,2	5,1	433,4
616	"		"	83	4,2	416,3
617	"		"	94,11	4,4	409,3
618	"		"	93,85	5,0	517,2
619	"		"	92,74	5,1	467,4
620			"	91	4,8	489,3
621	"		"	91,9	4,7	499,3
622	"		"	89,71	4,6	455,3
623	"		"	90	4,9	505,3
624	"		"	83,96	5,0	463,4
625	"		"	87	4,1	446,3
626	"		"	93,1	4,3	439,3
627	"		"	93,21	4,8	547,2

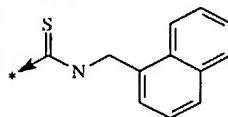
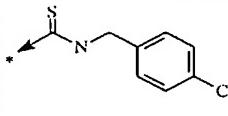
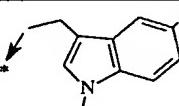
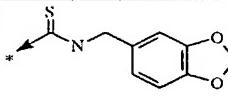
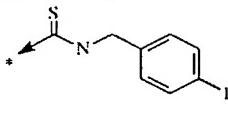
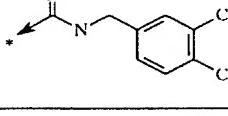
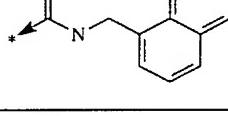
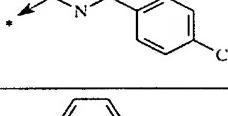
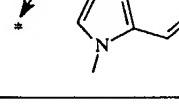
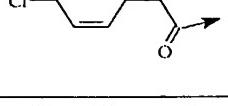
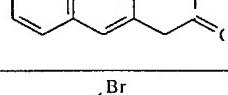
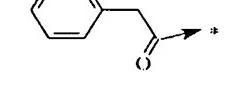
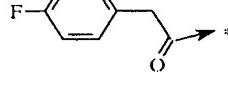
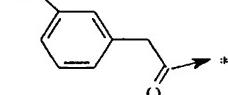
- 142 -

628	"		"	90,67	5,0	497,4
629			"	79,6	4,9	485,2
630	"		"	72,8	4,8	448,3
631	"		"	78,7	5,1	475,3
632	"		"	97,3	5,4	511,4
633	"		"	51,5	5,1	533,2
634			"	76,1	4,9	515,3
635	"		"	74,2	4,7	478,3
636	"		"	76,5	5,0	505,3
637	"		"	97,7	5,3	541,4
638	"		"	71,4	5,0	563,2

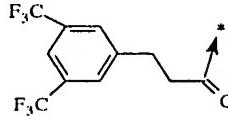
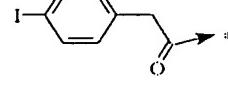
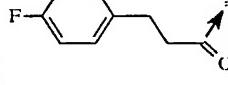
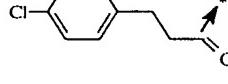
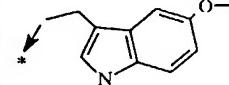
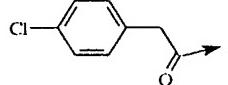
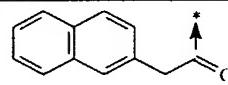
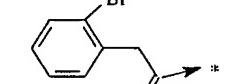
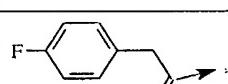
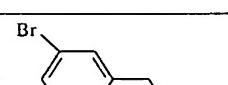
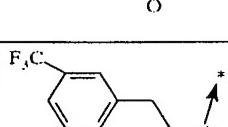
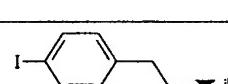
- 143 -

639			"	82,54	4,4	451,3
640	"		"	93,42	4,2	397,3
641	"		"	98,93	2,9	430,4
642	"		"	81,46	4,5	434,3
643	"		"	96,41	4,9	483,3
644	"		"	91,55	4,7	472,3
645	"		"	97,96	2,9	428,4
646	"		"	96,9	5,0	425,3
647	"		"	95,8	4,9	457,3
648	"		"	91,41	4,6	540,3
649			"	88,0	4,75	465,3
650	"		"	99,0	4,89	439,3
651	"		"	98,5	5,42	489,2

- 144 -

652	"		"	93,3	5,24	471,3
653	"		"	87,6	5,14	455,3
654			"	88,3	4,66	495,3
655	"		"	98,1	4,82	469,3
656	"		"	98,4	5,34	519,2
657	"		"	95,4	5,16	501,3
658	"		"	89,8	5,08	485,3
659			H → *	80,76	4,84	410,2
660	"		"	61,69	4,97	426,2
661	"		"	90,93	4,79	454,1
662	"		"	91,55	4,58	394,2
663	"		"	91,99	4,88	454,1

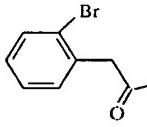
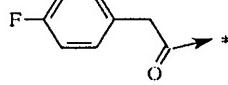
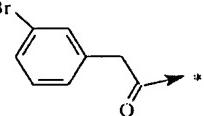
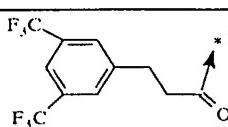
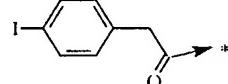
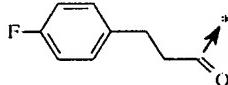
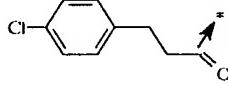
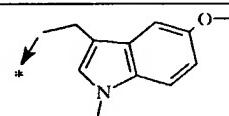
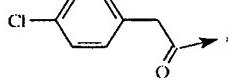
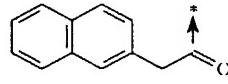
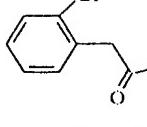
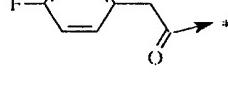
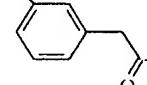
- 145 -

664	"		"	92,79	5,55	526,2
665	"		"	93,78	5,02	502,1
666	"		"	96,3	4,75	408,2
667	"		"	81,2	5,02	408,2
668			"	90,79	4,74	440,2
669	"		"	78,93	4,88	456,3
670	"		"	91,87	4,69	484,2
671	"		"	91,19	4,51	424,2
672	"		"	95,27	4,79	484,2
673	"		"	89,5	5,46	542,2
674	"		"	90,77	4,92	532,1
675	"		"	95,1	4,66	438,2

- 146 -

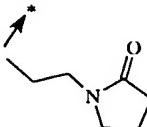
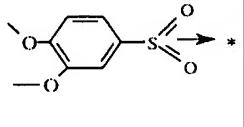
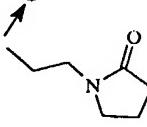
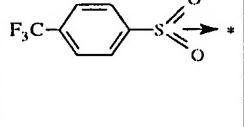
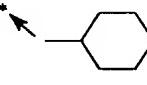
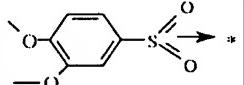
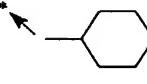
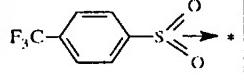
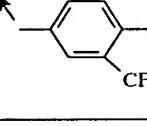
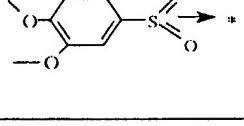
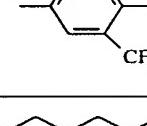
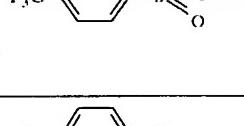
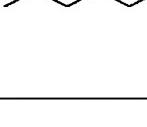
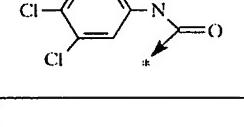
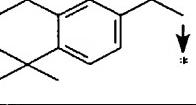
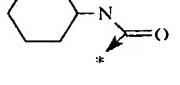
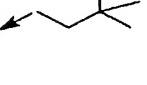
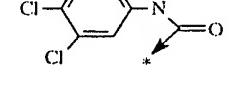
676	"		"	88,7	4,92	524,2
677			"	81,65	4,99	424,2
678	"		"	70,32	5,11	440,3
679	"		"	90,06	4,96	468,2
680	"		"	94,11	4,74	408,2
681	"		"	93,96	5,04	468,2
682	"		"	93,3	5,66	540,2
683	"		"	94,79	5,16	516,1
684	"		"	96,5	4,9	422,3
685	"		"	88,2	5,19	438,2
686			$\text{CH}_3 \nearrow ^*$	87,93	4,86	424,2
687	"		"	84,74	5	440,2

- 147 -

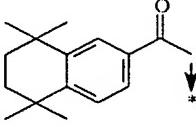
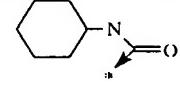
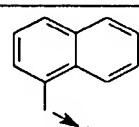
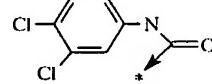
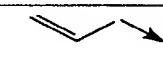
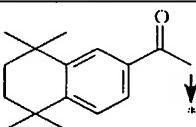
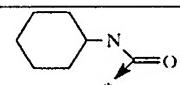
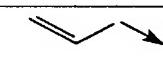
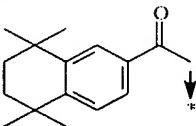
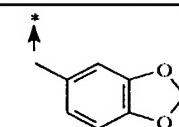
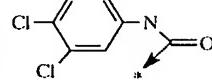
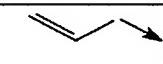
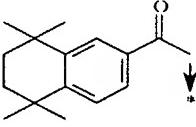
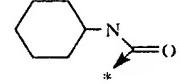
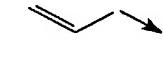
688	"		"	95,34	4,82	468,2
689	"		"	89,78	4,6	408,2
690	"		"	95,16	4,9	468,163 3
691	"		"	95,6	5,56	540,2
692	"		"	95,24	5,05	516,3
693	"		"	96,6	4,8	422,2
694	"		"	90,4	5,04	438,2
695			"	93,12	4,78	454,2
696	"		"	86,11	4,92	470,3
697	"		"	94,89	4,73	498,2
698	"		"	94,1	4,54	438,3
699	"		"	95,66	4,81	498,2

700	"		"	94,8	5,48	570,2
701	"		"	93,63	4,96	546,1
702	"		"	96,7	4,7	452,3
703	"		"	85,6	4,96	468,2
704	*→ CH <sub>3</sub> O—CH <sub>2</sub>		H → *	78,36	3,14	359,1
705	*→ CH <sub>3</sub> O—CH <sub>2</sub>		"	47,4	3,9	367,1
706	*→ CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>		"	69,72	4,28	385,2
707	*→ CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>		"	34,86	4,96	393,2
708			"	37,54	4,91	449,2
709	*→ —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —Br		"	81,57	4,46	483,1
710	*→ —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —Br		"	55,98	5,12	491,1
711	*→ —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		"	73,74	3,09	441,2
712	*→ —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		"	40,19	2,85	449,2

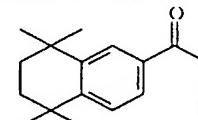
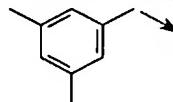
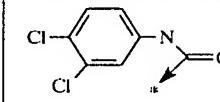
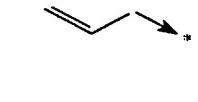
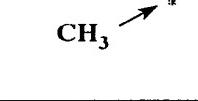
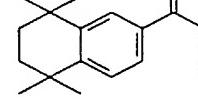
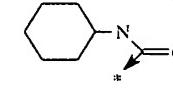
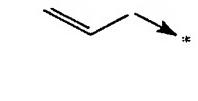
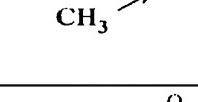
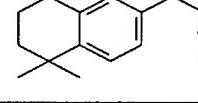
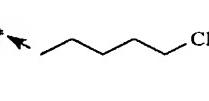
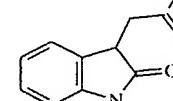
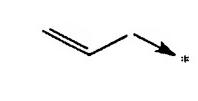
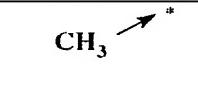
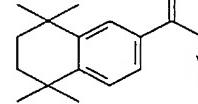
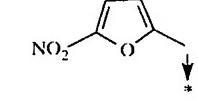
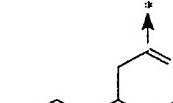
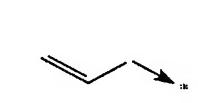
- 149 -

713			"	90,07	3,18	426,2
714			"	74,98	3,84	434,2
715			"	78,14	4,24	397,2
716			"	39,87	4,92	405,2
717			"	57,34	4,45	477,2
718			"	37,75	5,01	485,1
719				70,3	5,2	412,1
720	"	"		70,7	5,0	386,1
721	"	"		61,9	6,3	600,3
722	"		"	49,3	6,1	538,4
723				65,0	5,1	412,2
724	"	"		44,3	4,9	386,2

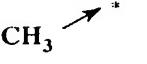
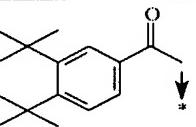
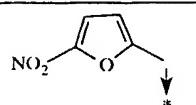
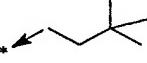
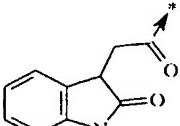
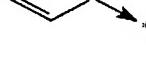
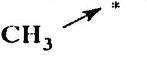
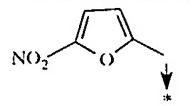
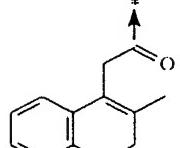
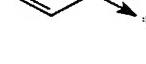
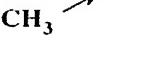
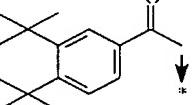
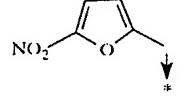
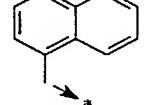
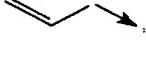
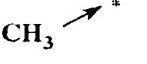
- 150 -

725	"	"		49,2	6,2	600,3
726	"		"	37,5	6,0	538,4
727				87,1	5,1	468,1
728	"	"		84,4	4,9	442,1
729	"	"		82,3	6,2	656,3
730	"			93,8	4,7	406,3
731	"	"		80,7	4,6	380,3
732	"	"		84,1	5,9	594,3
733				67,9	4,7	462,1
734	"	"		66,9	4,6	436,1
735	"	"		56,8	5,9	650,2
736	"			88,1	4,3	400,3
737	"	"		82,8	4,1	374,3

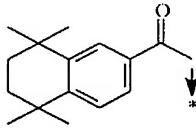
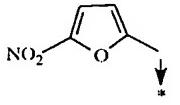
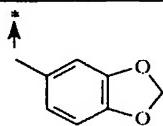
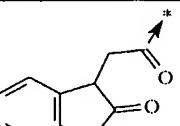
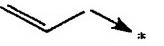
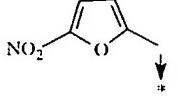
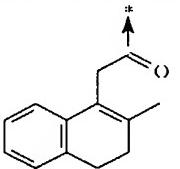
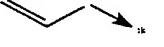
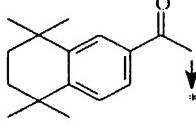
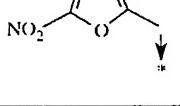
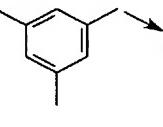
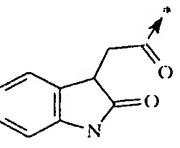
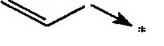
- 151 -

738	"	"		51,4	5,6	588,3
739				77,7	5,1	446,2
740	"	"		76,1	4,9	420,2
741	"	"		67,1	6,2	634,3
742	"			88,9	4,7	384,3
743	"	"		79,3	4,5	358,3
744	"	"		65,1	5,9	572,4
745				80,0	4,0	398,3
746	"	"		76,9	3,8	372,3
747	"	"		42,7	5,8	586,4
748	"	"		64,6	4,4	483,3
749	"			87,4	5,3	409,3

- 152 -

750	"	"		71,0	5,1	383,3
751	"	"		59,8	6,7	597,4
752	"	"		84,4	5,6	494,3
753				80,1	3,9	398,3
754	"	"		63,1	3,7	372,3
755	"	"		64,4	4,3	483,3
756	"			84,6	5,3	409,3
757	"	"		59,6	5,0	383,3
758	"	"		52,9	6,6	597,4
759	"	"		81,6	5,5	494,3
760		"		75,3	5,3	465,3
761	"	"		60,3	5,1	439,3

- 153 -

762	"	"		61,8	6,6	653,4
763	"	"		74,4	5,6	550,3
764				74,5	3,6	448,2
765	"	"		51,3	3,4	422,2
766	"	"		58,8	3,9	533,2
767	"			86,2	4,8	459,3
768	"	"		63,2	4,6	433,3
769	"	"		60,1	6,2	647,4
770	"	"		83,5	5,1	544,2
771				68,1	4,1	432,3
772	"	"		63,8	3,9	406,2

- 154 -

773	"	"		41,1	5,8	620,4
774	"	"		62,8	4,4	517,2
775	"	"		85,5	5,4	443,3
776	"	"		62,5	5,2	417,3
777	"	"		66,0	6,7	631,4
778	"	"		87,7	5,6	528,3

Etude pharmacologique

Les composés de la présente invention ont été testés en ce qui concerne leur affinité pour différents sous-types de récepteurs de la somatostatine selon les procédures décrites ci-après.

5    *Etude de l'affinité pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine :*

L'affinité d'un composé de l'invention pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine 1 à 5 ( $sst_1$ ,  $sst_2$ ,  $sst_3$ ,  $sst_4$  et  $sst_5$ , respectivement) est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de [ $^{125}\text{I}$ -Tyr $^{11}$ ]SRIF-14 à des cellules transfectées CHO-K1.

- 10   Le gène du récepteur  $sst_1$  de la somatostatine humaine a été cloné sous forme d'un fragment génomique. Un segment  $Pst\text{I}$ - $Xmn\text{I}$  de 1,5 Kb contenant 100 pb de la région 5' non transcrive, 1,17 Kb de la région codante en totalité, et 230 bp de la région 3' non transcrive est modifié par l'addition du linker  $Bg\text{I}\text{II}$ . Le fragment d'ADN résultant est souscloné dans le site  $Bam\text{H}\text{I}$  d'un pCMV-81 pour donner le
- 15   plasmide d'expression chez les mammifères (fourni par Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago). Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur  $sst_1$  est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées
- 20   dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le gène du récepteur  $sst_2$  de la somatostatine humaine, isolé sous forme d'un fragment génomique d'ADN de 1,7 Kb  $Bam\text{H}\text{I}$ - $Hind\text{III}$  et souscloné dans un vecteur plasmidique pGEM3Z (Promega), a été fourni par le Dr. G. Bell (Univ. of Chicago).

- 25   Le vecteur d'expression des cellules de mammifères est construit en insérant le fragment  $Bam\text{H}\text{I}$ - $Hind\text{II}$  de 1,7 Kb dans des sites de restriction endonucléase compatibles du plasmide pCMV5. Une lignée de cellules clonées est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo est inclus comme marqueur de sélection.
- 30   Le récepteur  $sst_3$  est isolé comme fragment génomique, et la séquence codante complète est contenue dans un fragment  $Bam\text{H}\text{I}$ / $Hind\text{III}$  de 2,4 Kb. Le plasmide d'expression chez les mammifères, pCMV-h3, est construit par insertion du fragment  $Nco\text{I}$ - $Hind\text{III}$  de 2,0 Kb dans le site EcoR1 du vecteur pCMV après modification des

terminaisons et addition de linkers EcoR1. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur *sst<sub>3</sub>* est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le plasmide d'expression du récepteur *sst<sub>4</sub>* humain, pCMV-HX, a été fourni par le Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Ce vecteur contient le fragment génomique codant pour le récepteur *sst<sub>4</sub>* humain de 1,4 Kb *NheI-NheI*, 456 pb de la région 5' non transcrive, et 200 pb de la région 3' non transcrive, cloné dans les sites *XbaI/EcoR1* de pCMV-HX. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur *sst<sub>4</sub>* est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le gène correspondant au récepteur *sst<sub>5</sub>* humain, obtenu par la méthode PCR en utilisant un clone génomique  $\lambda$  comme sonde, a été fourni par le Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Le fragment PCR résultant de 1,2 Kb contient 21 paires de bases de la région 5' non transcrives, la région codante en totalité, et 55 pb de la région 3' non transcrive. Le clone est inséré dans un site EcoR1 du plasmide pBSSK(+). L'insert est récupéré sous la forme d'un fragment *HindIII-XbaI* de 1,2 Kb pour sous-clonage dans un vecteur d'expression chez les mammifères, pCVM5. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur *sst<sub>5</sub>* est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable l'un des récepteurs *sst* humain sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml de génétidine. Les cellules sont collectées avec de l'EDTA 0,5 mM et centrifugées à 500 g pendant environ 5 min à environ 4° C. Le centrifugat est re-suspendu dans un milieu tampon 50 mM Tris à pH 7,4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant environ 5 min à environ 4° C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39 000 g pendant environ 10 min à 4° C. Le centrifugat est

-157 -

re-suspendu dans le même milieu tampon et centrifugé à 50 000 g pendant 10 min à environ 4° C et les membranes dans le centrifugat obtenu sont stockées à -80° C.

Des tests d'inhibition compétitive de liaison avec [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14 sont effectués en double à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (10 µg protéine/puits) sont incubées avec [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14 (0,05 nM) pendant environ 60 min à environ 37° C dans un milieu tampon 50 mM HEPES (pH 7,4) comprenant 0,2 % BSA, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 200 KIU/ml de Trasylol, 0,02 mg/ml de bacitracine et 0,02 mg/ml de fluorure de phényleméthylsulphonyle.

La [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14 liée est séparée de la [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14 libre par filtration immédiate à travers des plaques filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) préimprégné avec 0,1 % de polyéthylènimine (P.E.I.), en utilisant un Filtermate 196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon 50 mM HEPES à environ 0-4° C pendant environ 4 secondes et leur radioactivité est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1 µM SRIF-14) de la liaison totale. Les données relatives à la liaison sont analysées par analyse en régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition (Ki) values sont déterminées.

La détermination du caractère agoniste ou antagoniste d'un composé de la présente invention est effectuée à l'aide du test décrit ci-après.

*Test fonctionnel : Inhibition de la production d'AMPc intracellulaire :*

Des cellules CHO-K1 exprimant les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine (SRIF-14) sont cultivées dans des plaques à 24 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10 % de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml de génétidine. Le milieu est changé le jour précédent l'expérience.

Les cellules à raison de 10<sup>5</sup> cellules/puits sont lavées 2 fois avec 0,5 ml de nouveau milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA complété par 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX) et incubées pendant environ 5 min à environ 37° C.

la production d'AMP cyclique est stimulée par l'addition de 1 mM de forskoline (FSK) pendant 15-30 minutes à environ 37° C.

-158 -

- . l'effet inhibiteur de la somatostatine d'un composé agoniste est mesuré par l'addition simultanée de FSK (1  $\mu$ M) , SRIF-14 ( $10^{-12}$  M to  $10^{-6}$  M) et du composé à tester ( $10^{-10}$  M à  $10^{-5}$  M).
- 5 . l'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée de FSK (1  $\mu$ M), SRIF-14 (1 to 10 nM) et du composé à tester ( $10^{-10}$  M to  $10^{-5}$  M).

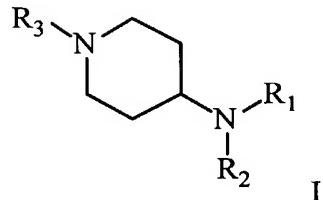
Le milieu réactionnel est éliminé et 200 ml de HCl 0,1 N sont ajoutés. La quantité d'AMPc est mesurée par un test radioimmunologique (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear).

*Résultats :*

- 10 Les tests effectués selon les protocoles décrits ci-dessus ont permis de montrer que les produits de formule générale (I) définie dans la présente demande ont une bonne affinité pour au moins l'un des sous-types de récepteurs de la somatostatine, la constante d'inhibition  $K_i$  étant inférieure au micromolaire pour certains des composés exemplifiés.

Revendications

## 1. Composés de formule générale



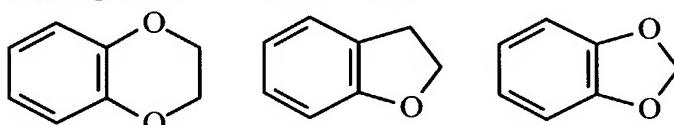
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle,  
5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>11</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sub>12</sub> dans lequel

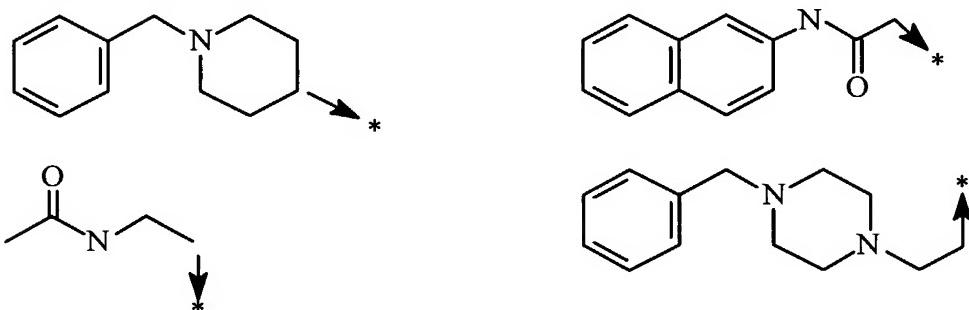
Z<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aryle éventuellement substitué,

Z<sub>12</sub> représente cyano, cyclohexényle, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle,  
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,

10 ou bien Z<sub>12</sub> représente un radical de formule



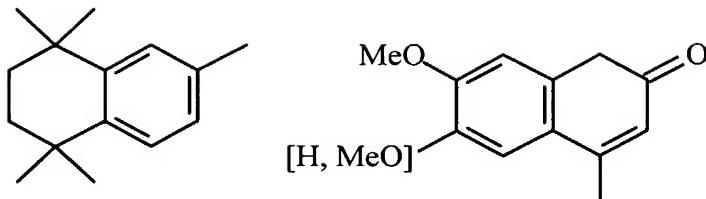
ou bien R<sub>1</sub> représente un radical de formule



R<sub>2</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> ;

R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué, alkényle, alkynyle, aralkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou un radical de formule -C(Y)-NHX<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)X<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> ou  
15

-160 -

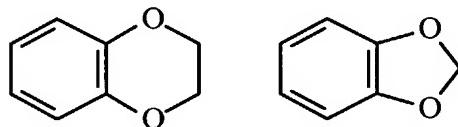


X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>21</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

Z<sub>21</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle

5 Z<sub>22</sub> représente cyclohexényle, indanyle, *bis*-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,

ou Z<sub>22</sub> représente un radical de formule

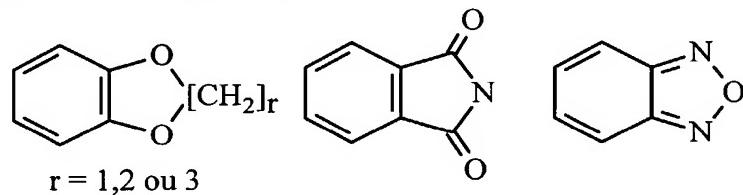


X<sub>2</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), alkynyle, ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U-Z<sub>24</sub> dans lequel

10 Z<sub>23</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aryle éventuellement substitué ;

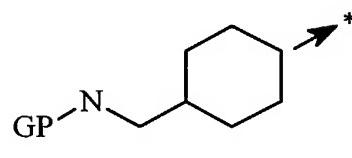
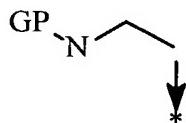
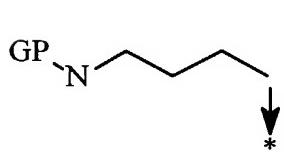
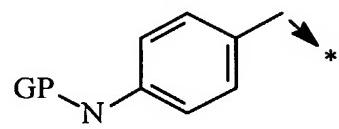
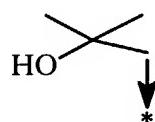
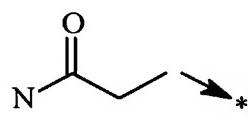
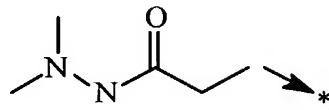
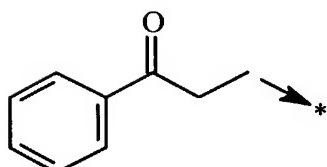
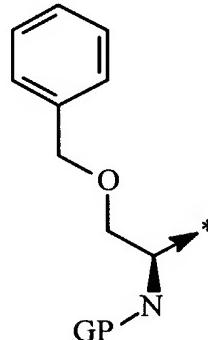
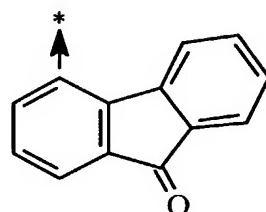
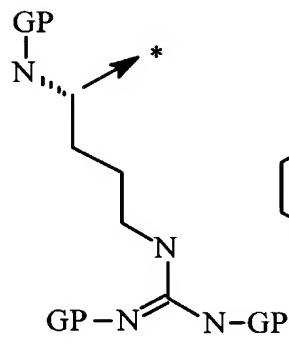
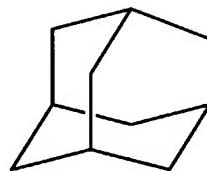
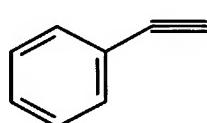
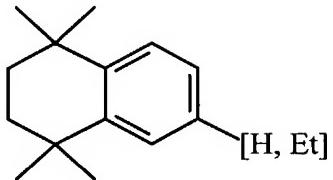
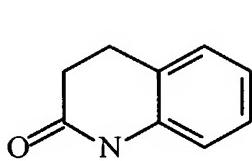
Z<sub>24</sub> représente alkyle, cyclohexényle, *bis*-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, cyano, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,

ou Z<sub>24</sub> représente un radical de formule



-161 -

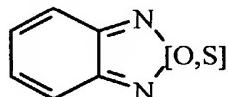
ou bien  $X_2$  représente un radical représenté ci-dessous :



X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), CF<sub>3</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel

Z<sub>25</sub> représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,

5 ou bien X<sub>3</sub> représente un radical de formule



éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo

identiques ou différents ;

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

W représente un atome d'oxygène, de soufre ou SO<sub>2</sub> ;

U représente une liaison covalente ou l'atome d'oxygène ;

10 n est un entier de 0 à 4 ;

m est un entier de 1 à 6 ;

p est un entier de 0 à 6 ;

q est un entier de 0 à 2,

ou leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, à l'exclusion des composés de formule générale I dans laquelle R<sub>1</sub> 15 représente le radical alkyle, alkényle ou benzyle, R<sub>2</sub> benzyloxy éventuellement substitué et R<sub>3</sub> aralkyle.

**2. Composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1, caractérisée en ce que**

20 i) le ou les substituant(s) que peuvent porter les radicaux aryle que représentent Z<sub>11</sub> et Z<sub>12</sub> et hétéroaryle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, phényle, phénoxy, aminosulfonyle ;

25 ii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétérocycloalkyle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux oxy et alkyle ;

- iii) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente  $Z_{22}$  sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkényle, alkoxy, alkylthio,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , nitro, cyano, azido, aminosulfonyle, pipéridinosulfonyle, mono- ou di-alkylamino,  $-C(O)-O$ -alkyle,  $-C(O)$ -alkyle, ou phényle, phénoxy, phénylthio, benzyloxy, le radical phényle pouvant être substitué ;
- iv) le ou les substituant(s) que peut porter les radicaux aryle que représentent  $Z_{23}$  et  $Z_{24}$ , cycloalkyle et hétéroaryle que représente  $Z_{24}$  sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCF_3$ , nitro, cyano, azido, hydroxy,  $-C(O)O$ -alkyle,  $-O-C(O)$ -alkyle,  $-NH-C(O)$ -alkyle, alkylsulfonyle, mono- ou di-alkylamino, amino, aminoalkyle, pyrrolyle, pyrrolydinyle ou bien les radicaux phényle, phénoxy, phénylthio, benzyle, benzyloxy dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,  $CF_3$  ou halo ;
- v) le ou les substituant(s) que peuvent porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente  $Z_{25}$  sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , nitro, cyano,  $-NH-C(O)$ -alkyle, alkylsulfonyle, amino, mono- et di-alkylamino, phényle, pyridino ;
- vi) le substituant que peut porter le radical alkyle que représente  $R_3$  est le radical cyano.
- vii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical aralkyle que représente  $R_3$  sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCF_3$ ,  $SCHF_2$ , nitro, cyano,  $-C(O)O$ -alkyle, alkylsulfonyle, thiadiazolyle, ou bien les radicaux phényle et phénoxy dont le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo.
- viii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétéroarylalkyle que représente  $R_3$  sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo ou nitro.

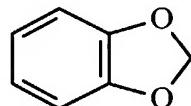
**3. Composés de formule générale I telle que définie à l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que**

- $R_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, le radical  $-(CH_2)_m-Y-Z_{11}$  ou  $-(CH_2)_m-Z_{12}$  dans lequel  
 $Z_{11}$  représente un  $(C_1-C_6)$ alkyle,

-164 -

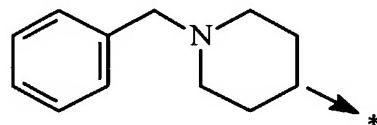
$Z_{12}$  représente bis-phényle, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyle, ( $C_3$ - $C_7$ )hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  
ou bien  $Z_{12}$  représente

5



Y représente l'atome d'oxygène,

ou bien  $R_1$  représente un radical de formule

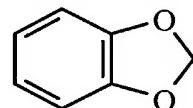


10  $R_2$  représente un radical de formule  $-C(Y)NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  dans laquelle

$X_1$  représente un radical ( $C_1$ - $C_{15}$ )alkyle linéaire ou ramifié, ou  $-(CH_2)_pZ_{22}$  dans lequel

15

$Z_{22}$  représente cyclohexényle, bis-phényle, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyle, ( $C_3$ - $C_7$ )hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino,  $-C(O)-O$ -alkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle,  $-C(O)-O$ -alkyle,  $-C(O)$ -alkyle, ou phényle, ou bien  $Z_{22}$  représente un radical de formule



20

$X_2$  représente un radical ( $C_1$ - $C_{10}$ )alkyle linéaire ou ramifié, alkynyle,  $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_q-Z_{23}$  ou  $-(CH_2)_p-U-Z_{24}$  dans lequel

W représente  $SO_2$ ,

U représente une liaison covalente,

$Z_{23}$  représente un radical aryle ;

25

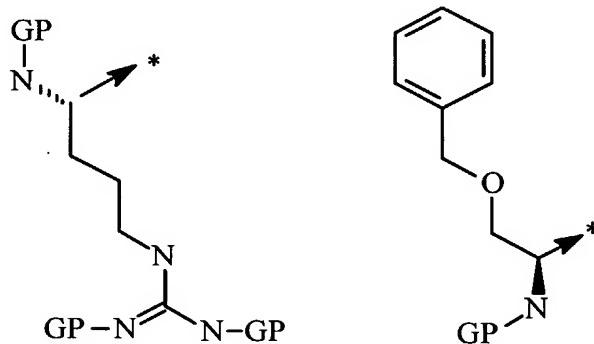
$Z_{24}$  représente cyclohexényle, bis-phényle, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyle éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis

-165 -

parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ , hydroxy,  $-O-C(O)-alkyle$ , mono- ou di-alkylamino, amino ou  $Z_{24}$  représente un radical de formule



5        ou bien  $X_2$  représente



$X_3$  représente un radical  $-(CH_2)_pZ_{25}$  dans lequel  $Z_{25}$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et  $CF_3$ ,

10       $R_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, hétéroarylalkyle éventuellement substitué ou un radical de formule  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  dans laquelle

$X_1$  représente un radical  $-(CH_2)_pZ_{22}$  dans lequel

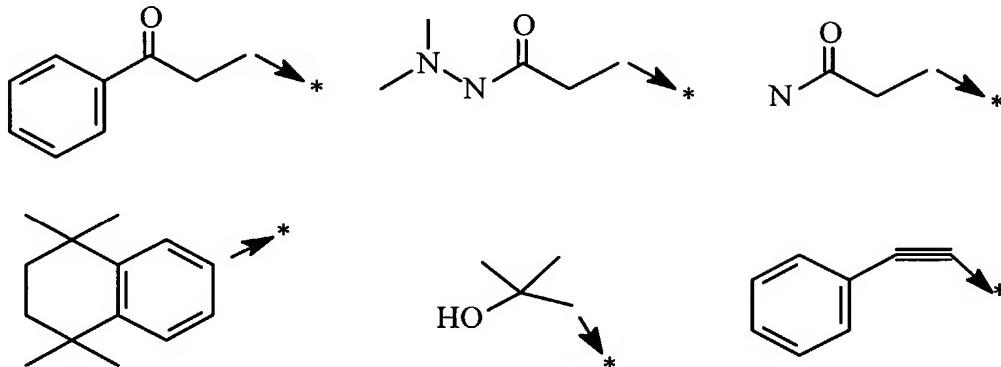
15       $Z_{22}$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ , nitro, phénoxy ;

$X_2$  représente le radical vinyle substitué par un phényle, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou  $-(CH_2)_p-U-Z_{24}$  dans lequel

20       $Z_{24}$  représente alkyle, ( $C_3-C_7$ )cycloalkyle, ( $C_3-C_7$ )hétérocycloalkyle, bis-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, hydroxy,  $CF_3$ , nitro, amino, mono- et di-alkylamino, pyrrolyle,

-166 -

ou bien  $X_2$  représente un radical de formule



$X_3$  représente un radical  $(C_1-C_{10})$ alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué),  $CF_3$ , ou  $-(CH_2)_pZ_{25}$  dans lequel

5

$Z_{25}$  représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ , nitro,  $-NH-C(O)-$ alkyle, mono- et di-alkylamino.

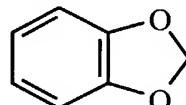
10 4. Composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que  $R_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, le radical  $-(CH_2)_m-Y-Z_{11}$  ou  $-(CH_2)_m-Z_{12}$  dans lequel

$Z_{11}$  représente un  $(C_1-C_6)$ alkyle,

15  $Z_{12}$  représente naphtyle, morpholino, bis-phényle, pyrrolidinyle substitué par le radical oxy, ou bien les radicaux phényle, pipérazinyle, pyridinyle et indolyle qui sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux bromo, fluoro, chloro, alkyle, alkoxy,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ;

ou bien  $Z_{12}$  représente

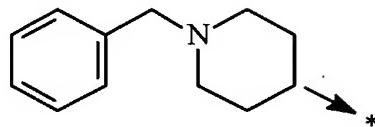
20



$Y$  représente l'atome d'oxygène,

-167 -

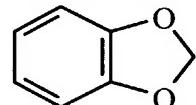
ou bien R<sub>1</sub> représente un radical de formule :



5. Composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 4,  
 caractérisée en ce que R<sub>2</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou  
 5 SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

10 Z<sub>22</sub> représente cyclohexyle, cyclohexényle, bis-phényle, morpholino, pipéridino, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou phényle, naphtyle ou furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle, -C(O)-O-alkyle, -C(O)-alkyle ou phényle, ou bien Z<sub>22</sub> représente un radical de formule



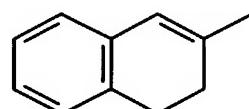
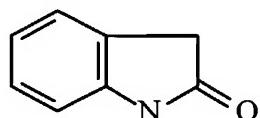
- 15 X<sub>2</sub> représente un radical alkyle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>24</sub> dans lequel

W représente SO<sub>2</sub> ;

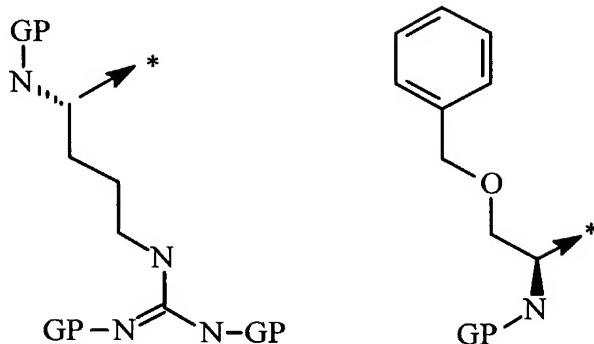
Z<sub>23</sub> représente le radical phényle ;

20 Z<sub>24</sub> représente cyclohexényle, bis-phényle, cyclohexyle éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou phényle, naphtyle, benzothiényle, thiényle ou indolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, hydroxy, -O-C(O)-alkyle, -NH-C(O)-alkyle, mono- ou di-alkylamino, amino, ou

- 25 Z<sub>24</sub> représente un radical de formule



ou bien X<sub>2</sub> représente



X<sub>3</sub> représente un radical  $-(CH_2)_p Z_{25}$  dans lequel Z<sub>25</sub> représente le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et CF<sub>3</sub>.

5

6. Composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou furyl-méthyl substitué par un ou plusieurs radicaux nitro, ou un radical de formule  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  dans laquelle

10        X<sub>1</sub> représente un radical  $-(CH_2)_p Z_{22}$  dans lequel

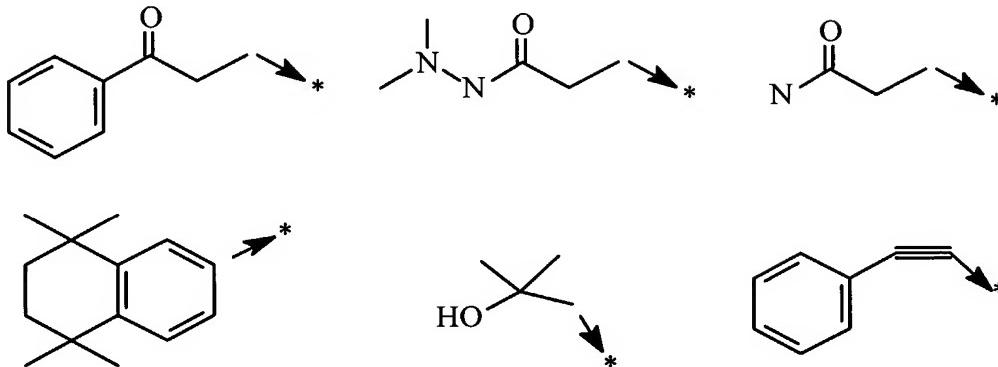
Z<sub>22</sub> représente le radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, phénoxy,

15        X<sub>2</sub> représente le radical vinyle substitué par un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou  $-(CH_2)_p-U-Z_{24}$  dans lequel

20        Z<sub>24</sub> représente alkyle, cyclohexyle, tétrahydrofuryle, *bis*-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou phényle, indolyle, thiényle, pyridinyle, benzothiényle et furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, amino, mono- et di-alkylamino, nitro, hydroxy, pyrrolyle

-169 -

ou bien  $X_2$  représente un radical de formule



$X_3$  représente un radical  $(C_1-C_{10})$ alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical phényle,  $CF_3$ , ou  $-(CH_2)_pZ_{25}$  dans lequel

5  $Z_{25}$  représente un radical phényle, naphtyle, thiényle, pyrazolyle ou thiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $CF_3$ , nitro,  $-NH-C(O)-$ alkyle, mono- et di-alkylamino.

7. Composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 6,  
10 caractérisée en ce que  $R_1$  représente le radical  $-(CH_2)_mZ_{12}$  dans lequel  $m = 2$  et  $Z_{12}$  représente bis-phényle ou bien le radical indolyle substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle et alkoxy.

8. Composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 7,  
15 caractérisée en ce que  $R_2$  représente les radicaux de formule  $-C(Y)NHX_1$  et  $-C(O)X_2$  dans laquelle

$Y$  représente S ;

$X_1$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux azido,

$X_2$  représente  $-(CH_2)_pZ_{24}$  dans lequel

20  $p$  est égal à 1, 2 ou 3,

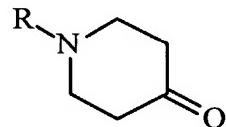
$Z_{24}$  représente cyclohexyle, ou phényle ou benzothiényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo ou  $-CF_3$ .

9. Composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 8,  
25 caractérisée en ce que  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle.

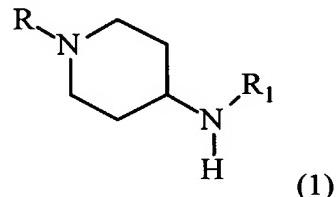
-170 -

**10.** Procédé de préparation, en phase liquide, de composés de formule I telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend

l'amination réductrice de la pipéridone N-substituée suivante

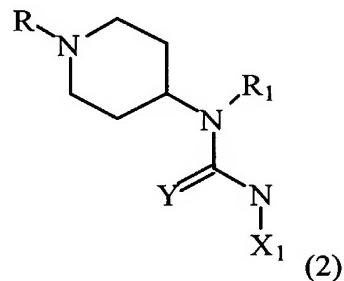


- 5 dans laquelle R représente le radical méthyle ou Boc, en présence d'une amine de formule  $R_1NH_2$  dans laquelle  $R_1$  a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule 1



composé de formule (1) que l'on fait réagir avec

- 10 A) soit un composé de formule  $X_1NC(Y)$  dans laquelle  $X_1$  et Y ont la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (2)



- 15 composé de formule (2) qui représente le composé de formule (I) correspondant dans lequel  $R_3$  représente Me ou Boc et qui, lorsque  $R_3$  représente Boc, peut être soumis à un traitement acide pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène,

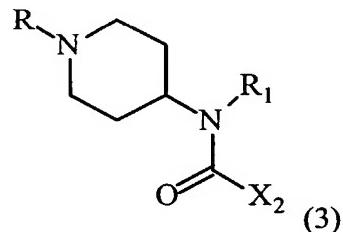
composé de formule (I) ainsi obtenu que l'on peut faire réagir avec un composé de formule  $X_1NC(Y)$ ,  $X_2CO_2H$  ou bien  $X_3SO_2Cl$  dans laquelle  $X_1$ , Y,  $X_2$  et  $X_3$  ont la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule I

-171 -

correspondant dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical de formule  $-C(Y)NHX_1$  et R<sub>3</sub> le radical  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  respectivement ;

B) soit un composé de formule  $X_2CO_2H$  dans laquelle X<sub>2</sub> a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (3)

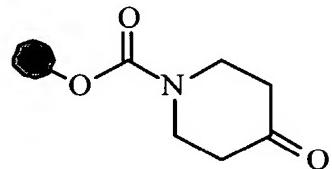
5



composé de formule (3) qui représente le composé de formule (I) correspondant dans lequel R<sub>3</sub> représente Me ou Boc et qui, lorsque R<sub>3</sub> représente Boc, peut être soumis à un traitement acide pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène,

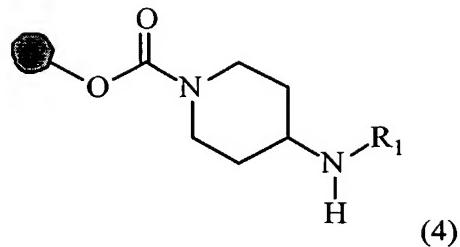
- 10 composé de formule (I) ainsi obtenu que l'on peut faire réagir avec un composé de formule  $X_1NC(Y)$ ,  $X_2CO_2H$  ou bien  $X_3SO_2Cl$  dans laquelle X<sub>1</sub>, Y, X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule I correspondant dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical de formule  $-C(O)X_2$  et R<sub>3</sub> le radical  $-C(Y)-NHX_1$ ,  $-C(O)X_2$  ou  $SO_2X_3$  respectivement.
- 15 11. Procédé de préparation, en phase solide, de composés de formule I telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend

l'amination réductrice de la résine cétonique



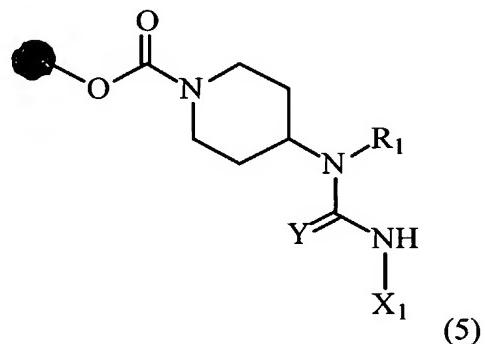
- en présence d'une amine de formule  $R_1NH_2$  dans laquelle R<sub>1</sub> a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (4)
- 20

-172 -



composé de formule (4) que l'on fait réagir avec

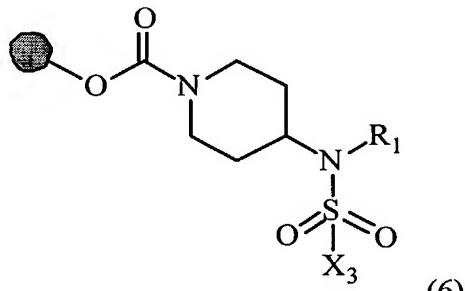
A) soit un composé de formule  $X_1NC(Y)$  dans laquelle  $X_1$  et  $Y$  ont la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (5)



5

suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène,

B) soit un composé de formule  $X_3SO_2Cl$  dans laquelle  $X_3$  a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (6)

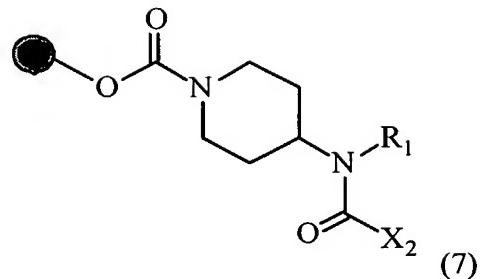


10

suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_3$  représente l'atome d'hydrogène,

C) soit un composé de formule  $X_2CO_2Cl$  dans laquelle  $X_2$  a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (7)

-173 -

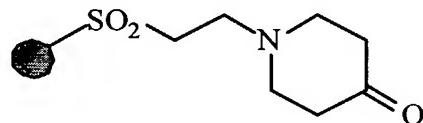


suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ;

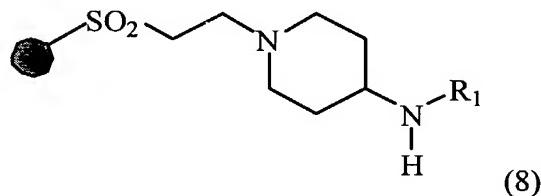
D) soit un composé de formule X<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H dans laquelle X<sub>2</sub> a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (7) tel que défini ci-dessus, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène.

**12.** Procédé de préparation, en phase solide, de composés de formule I telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend

10 l'amination réductrice de la résine cétonique



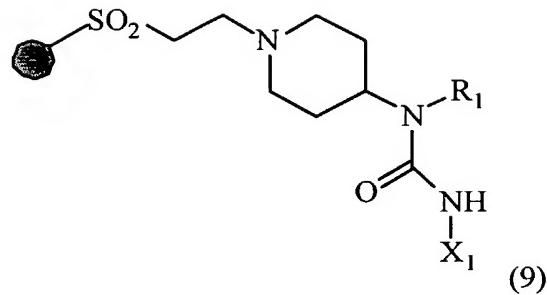
en présence d'une amine de formule R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> dans laquelle R<sub>1</sub> a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (8)



15 composé de formule (8) que l'on fait réagir avec

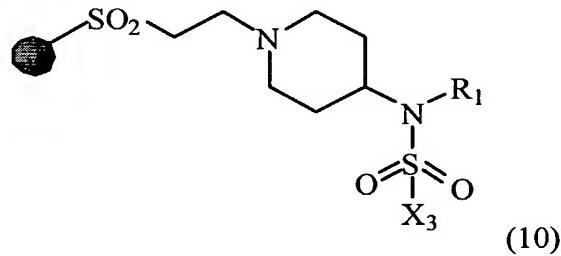
A) soit un composé de formule X<sub>1</sub>NC(O) dans laquelle X<sub>1</sub> a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (9)

-174 -



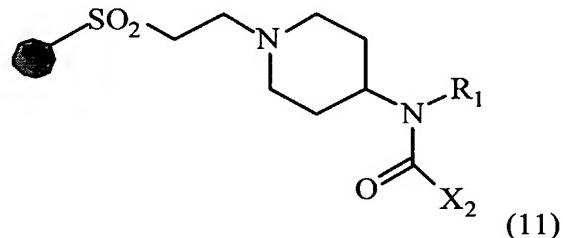
composé (9) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $\text{R}_3\text{X}$  dans laquelle  $\text{R}_3$  est tel que défini à la revendication 1 et  $\text{X}$  représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant ;

- 5 B) soit un composé de formule  $\text{X}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  dans laquelle  $\text{X}_3$  a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (10)



- 10 composé (10) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $\text{R}_3\text{X}$  dans laquelle  $\text{R}_3$  est tel que défini à la revendication 1 et  $\text{X}$  représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant ;

C) soit un composé de formule  $\text{X}_2\text{CO}_2\text{Cl}$  dans laquelle  $\text{X}_2$  a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (11)



- 15 composé (11) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $\text{R}_3\text{X}$  dans laquelle  $\text{R}_3$  est tel que défini à la revendication 1 et  $\text{X}$  représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant ;

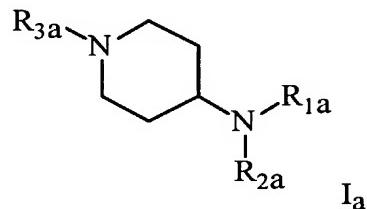
D) soit un composé de formule  $X_2CO_2H$  dans laquelle  $X_2$  a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (11) tel que défini ci-dessus,

5 composé (11) ainsi formé que l'on fait réagir avec un composé de formule  $R_3X$  dans laquelle  $R_3$  est tel que défini à la revendication 1 et X représente Br ou I, suivi du clivage de la résine pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

**13.** A titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 9, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I.

10 **14.** Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 13, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

**15.** Utilisation d'un composé de formule générale I<sub>a</sub>

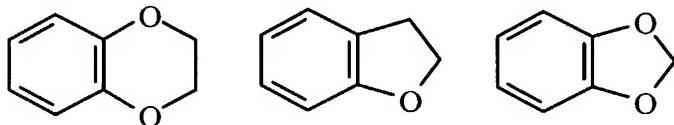


15 sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

$R_{1a}$  représente un radical ( $C_1-C_{16}$ )alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle,  $-(CH_2)_m-Y-Z_{11}$  ou  $-(CH_2)_m-Z_{12}$  dans lequel

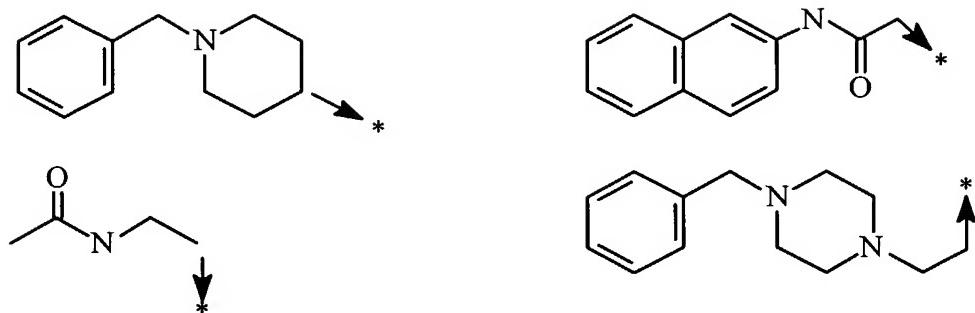
$Z_{11}$  représente un ( $C_1-C_6$ )alkyle ou aryle éventuellement substitué,

20  $Z_{12}$  représente cyano, cyclohexényle, bis-phényle, ( $C_3-C_7$ )cycloalkyle, ( $C_3-C_7$ )hétérocycloalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué, ou bien  $Z_{12}$  représente un radical de formule



ou bien  $R_{1a}$  représente un radical de formule

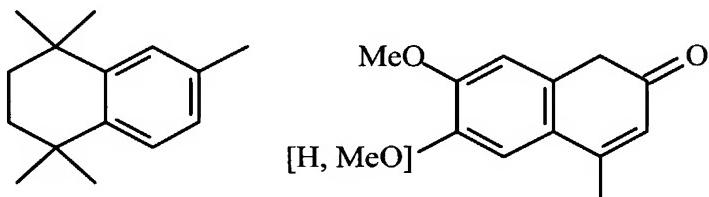
-176 -



R<sub>2a</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub>;

R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué, alkényle, alkynyle, aralkyle éventuellement susbtitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou un radical de formule -C(Y)-NHX<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)X<sub>2</sub>,

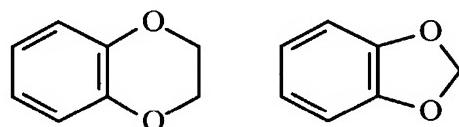
5 SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> ou



X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>21</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

Z<sub>21</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle

10 Z<sub>22</sub> représente cyclohexényle, indanyle, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,  
ou Z<sub>22</sub> représente un radical de formule

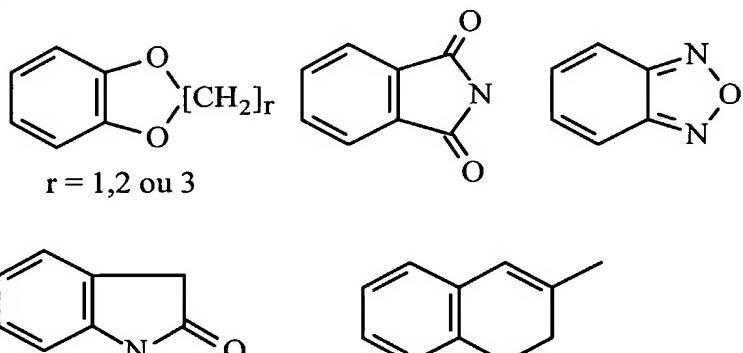


X<sub>2</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), alkynyle, ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U-Z<sub>24</sub> dans lequel

Z<sub>23</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aryle éventuellement substitué ;

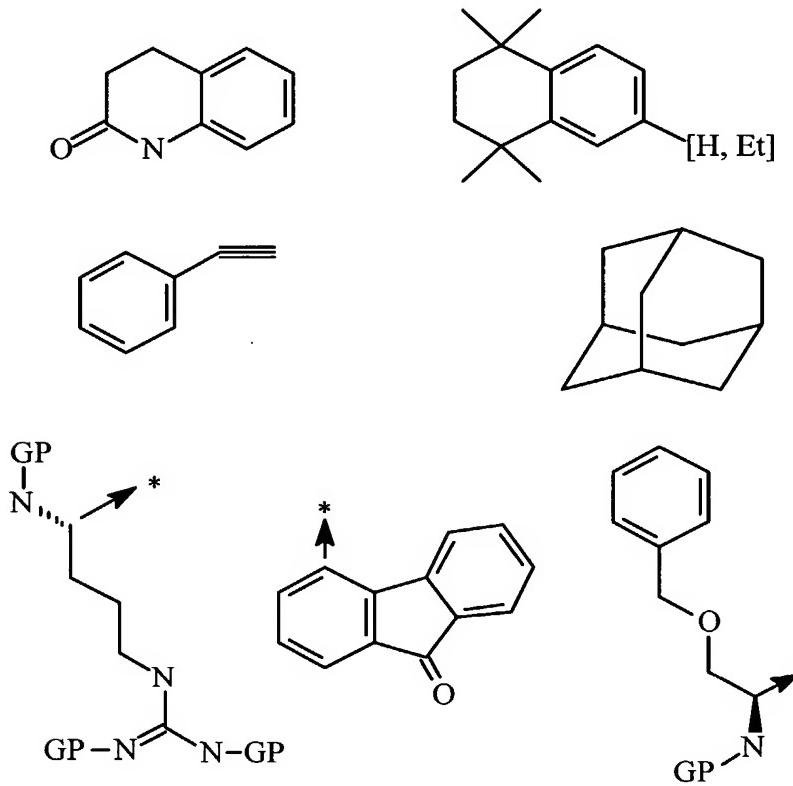
-177 -

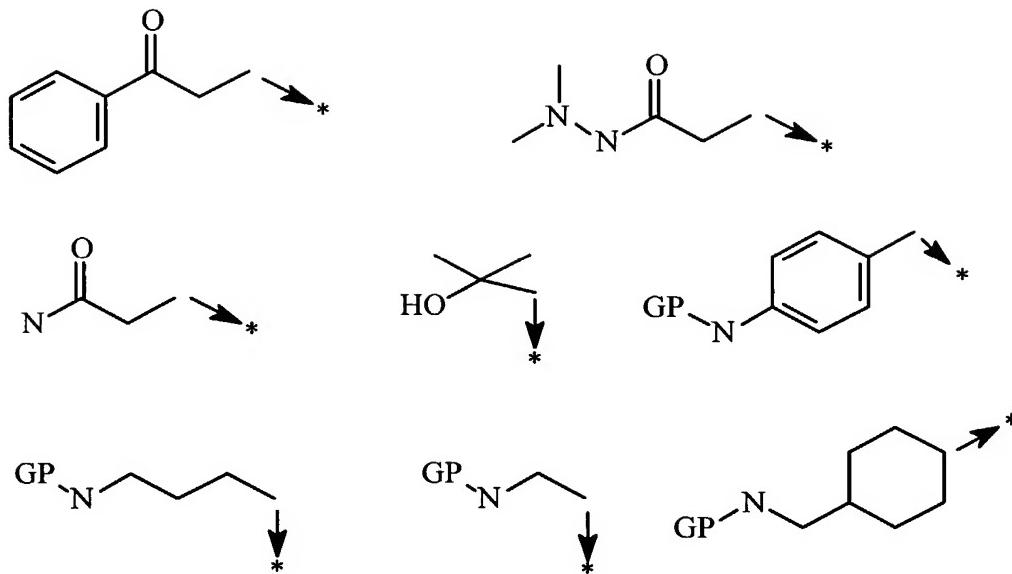
$Z_{24}$  représente alkyle, cyclohexényle, *bis*-phényle, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyle éventuellement substitué, ( $C_3$ - $C_7$ )hétérocycloalkyle, cyano, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, ou  $Z_{24}$  représente un radical de formule



5

ou bien  $X_2$  représente un radical représenté ci-dessous :

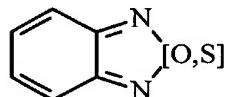




où le groupe protecteur (GP) représente H ou le *tert*-butyloxycarbonyle ;

5 X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, alkényle éventuellement substitué par un radical phényle (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), CF<sub>3</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel

Z<sub>25</sub> représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, ou bien X<sub>3</sub> représente un radical de formule



éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo

identiques ou différents ;

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

10 W représente un atome d'oxygène, de soufre ou SO<sub>2</sub> ;

U représente une liaison covalente ou l'atome d'oxygène ;

n est un entier de 0 à 4 ;

m est un entier de 1 à 6 ;

p est un entier de 0 à 6 ;

15 q est un entier de 0 à 2,

ou leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqués.

5    16. Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon la revendication 15, caractérisée en ce que

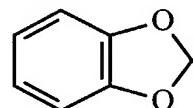
- i) le ou les substituant(s) que peuvent porter les radicaux aryle que représentent Z<sub>11</sub> et Z<sub>12</sub> et hétéroaryle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, phényle, phénoxy, aminosulfonyle ;
- 10    ii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétérocycloalkyle que représente Z<sub>12</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux oxy et alkyle ;
- iii) le ou les substituant(s) que peuvent porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente Z<sub>22</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkényle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, aminosulfonyle, pipéridinosulfonyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, -C(O)-alkyle, ou phényle, phénoxy, phénylthio, benzyloxy, le radical phényle pouvant être substitué ;
- iv) le ou les substituant(s) que peut porter le radical aryle que représentent Z<sub>23</sub> et Z<sub>24</sub>, cycloalkyle et hétéroaryle que représente Z<sub>24</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, hydroxy, -C(O)-O-alkyle, -O-C(O)-alkyle, -NH-C(O)-alkyle, alkylsulfonyle, mono- ou di-alkylamino, amino, aminoalkyle, pyrrolyle, pyrrolydinyle ou bien les radicaux phényle, phénoxy, phénylthio, benzyle, 25    benzyloxy dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, CF<sub>3</sub> ou halo ;
- v) le ou les substituant(s) que peuvent porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente Z<sub>25</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, -NH-C(O)-alkyle, alkylsulfonyle, amino, mono- et di-alkylamino, phényle, pyridino ;
- 30    vi) le substituant que peut porter le radical alkyle que représente R<sub>3</sub> est le radical cyano ;

vii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical aralkyle que représente R<sub>3</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SCF<sub>3</sub>, SCHF<sub>2</sub>, nitro, cyano, -C(O)O-alkyle, alkylsulfonyle, thiadiazolyle, ou bien les radicaux phényle et phénoxy dont le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ;

viii) le ou les substituant(s) que peut porter le radical hétéroarylalkyle que représente R<sub>3</sub> sont choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo ou nitro.

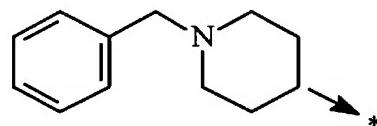
**17.** Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 16, caractérisée en ce que R<sub>1a</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, le radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>11</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sub>12</sub> dans lequel

Z<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,  
 Z<sub>12</sub> représente bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou aryle ou  
 15 hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
 choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo,  
 alkyle, alkoxy,  
 ou bien Z<sub>12</sub> représente



Y représente l'atome d'oxygène,

ou bien R<sub>1a</sub> représente un radical de formule



**18.** Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 17, caractérisée en ce que R<sub>2a</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

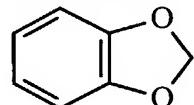
25 X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

Z<sub>22</sub> représente cyclohexényle, bis-phényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou

-181 -

aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle,  $-\text{C}(\text{O})\text{-O-alkyle}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyle}$ , ou phényle,  
ou bien  $Z_{22}$  représente un radical de formule

5



$X_2$  représente un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyle}$  linéaire ou ramifié, alkynyle,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-W-(CH}_2)_q\text{-Z}_{23}$  ou  $-(\text{CH}_2)_p\text{-U-Z}_{24}$  dans lequel

10

W représente  $\text{SO}_2$ ,

U représente une liaison covalente,

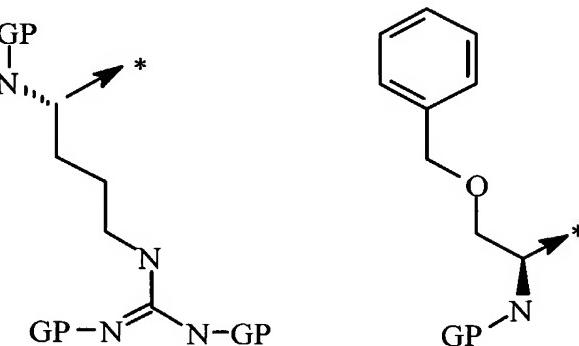
$Z_{23}$  représente un radical aryle ;

15

$Z_{24}$  représente cyclohexényle, bis-phényle,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cycloalkyle}$  éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ , hydroxy,  $-\text{O-C}(\text{O})\text{-alkyle}$ , mono- ou di-alkylamino, amino ou  $Z_{24}$  représente un radical de formule



ou bien  $X_2$  représente



20

$X_3$  représente un radical  $-(\text{CH}_2)_p\text{Z}_{25}$  dans lequel  $Z_{25}$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et  $\text{CF}_3$ .

19. Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 18, caractérisée en ce que R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, hétéroarylalkyle éventuellement substitué ou un radical de formule -C(Y)-NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

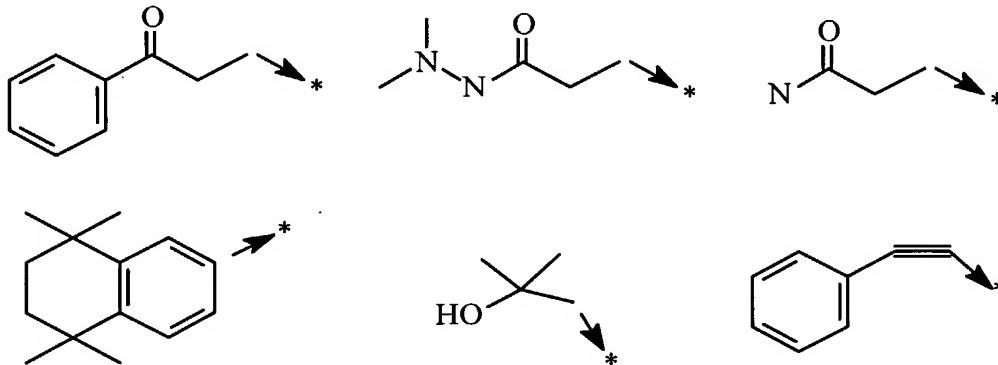
5        X<sub>1</sub> représente un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

Z<sub>22</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, phénoxy ;

10      X<sub>2</sub> représente le radical vinyle substitué par un phényle, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U-Z<sub>24</sub> dans lequel

15      Z<sub>24</sub> représente alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)hétérocycloalkyle, bis-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, hydroxy, CF<sub>3</sub>, nitro, amino, mono- et di-alkylamino, pyrrolyle,

ou bien X<sub>2</sub> représente un radical de formule



20      X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical (le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué), CF<sub>3</sub>, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel

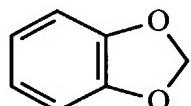
25      Z<sub>25</sub> représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, -NH-C(O)-alkyle, mono- et di-alkylamino.

**20.** Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 19, caractérisée en ce que R<sub>1a</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, le radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y-Z<sub>11</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sub>12</sub> dans lequel

Z<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

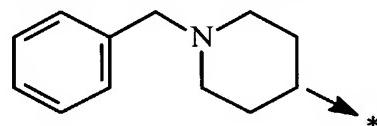
5 Z<sub>12</sub> représente naphtyle, morpholino, bis-phényle, pyrrolidinyle substitué par le radical oxy, ou bien les radicaux phényle, pipérazinyle, pyridinyle et indolyle qui sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux bromo, fluoro, chloro, alkyle, alkoxy, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ;

10 ou bien Z<sub>12</sub> représente



Y représente l'atome d'oxygène,

ou bien R<sub>1a</sub> représente un radical de formule ci-dessous :

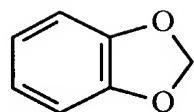


15 **21.** Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 20, caractérisée en ce que R<sub>2a</sub> représente un radical de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>22</sub> dans lequel

20 Z<sub>22</sub> représente cyclohexyle, cyclohexényle, bis-phényle, morpholino, pipéridino, mono- ou di-alkylamino, -C(O)-O-alkyle, ou phényle, naphtyle ou furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, nitro, cyano, azido, pipéridinosulfonyle, -C(O)-O-alkyle, -C(O)-alkyle ou phényle,  
25 ou bien Z<sub>22</sub> représente un radical de formule

-184 -



X<sub>2</sub> représente un radical alkyle, alkynyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z<sub>23</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>24</sub> dans lequel

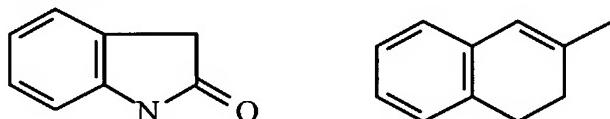
W représente SO<sub>2</sub> ;

Z<sub>23</sub> représente le radical phényle ;

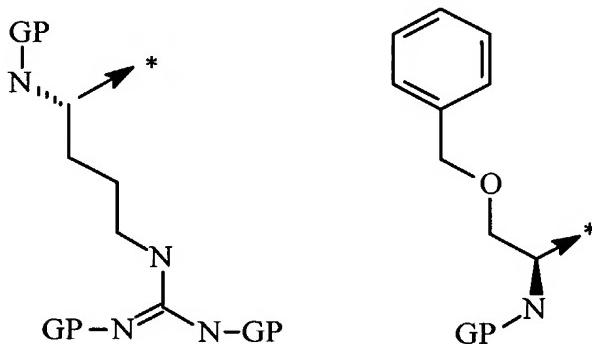
5 Z<sub>24</sub> représente cyclohexényle, bis-phényle, cyclohexyle éventuellement substitué par un radical aminoalkyle, ou phényle, naphtyle, benzothiényle, thiényle ou indolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, hydroxy, -O-C(O)-alkyle, -NH-C(O)-alkyle, mono- ou di-alkylamino, amino, ou

10

Z<sub>24</sub> représente un radical de formule



ou bien X<sub>2</sub> représente



15 X<sub>3</sub> représente un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>25</sub> dans lequel Z<sub>25</sub> représente le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkoxy et CF<sub>3</sub>.

22. Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 21, caractérisée en ce que R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkynyle ou furyl-méthyl substitué par un ou plusieurs radicaux nitro, ou un radical de formule -C(Y)-NHX<sub>1</sub>, -C(O)X<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans laquelle

20

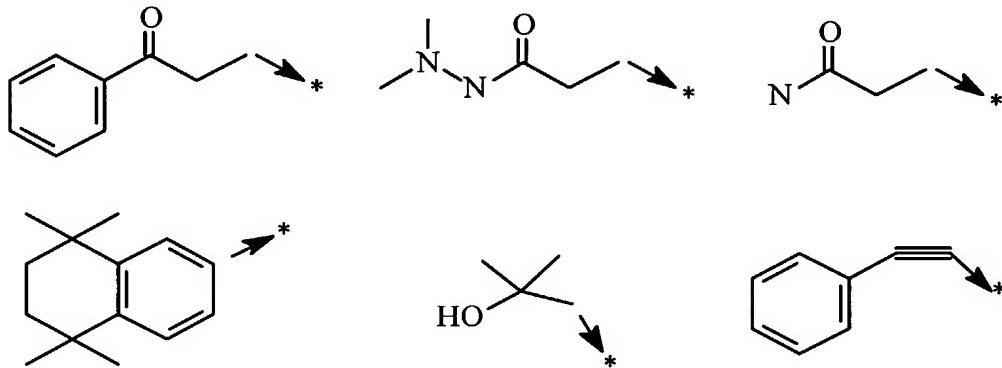
X<sub>1</sub> représente un radical  $-(CH_2)_p Z_{22}$  dans lequel

Z<sub>22</sub> représente le radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, phénoxy,

5 X<sub>2</sub> représente le radical vinyle substitué par un radical phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo, ou  $-(CH_2)_p U Z_{24}$  dans lequel

10 Z<sub>24</sub> représente alkyle, cyclohexyle, tétrahydrofuryle, *bis*-phényle, amino, mono ou di-alkylamino, ou phényle, indolyle, thiényle, pyridinyle, benzothiényle et furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkoxy, bromo, chloro, fluoro, amino, mono- et di-alkylamino, nitro, hydroxy, pyrrolyle

ou bien X<sub>2</sub> représente un radical de formule



15 X<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle linéaire ou ramifié, le radical vinyle substitué par un radical phényle, CF<sub>3</sub>, ou  $-(CH_2)_p Z_{25}$  dans lequel

20 Z<sub>25</sub> représente un radical phényle, naphtyle, thiényle, pyrazolyle ou thiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, -NH-C(O)-alkyle, mono- et di-alkylamino.

**23.** Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 22, caractérisée en ce que R<sub>1a</sub> représente le radical  $-(CH_2)_m Z_{12}$  dans lequel m = 2 et Z<sub>12</sub> représente *bis*-phényle ou bien le radical indolyle substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle et alkoxy.

-186 -

**24.** Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 23, caractérisée en ce que R<sub>2a</sub> représente les radicaux de formule -C(Y)NHX<sub>1</sub> et -C(O)X<sub>2</sub> dans laquelle

Y représente S ;

5 X<sub>1</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux azido,

X<sub>2</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z<sub>24</sub> dans lequel

p est égal à 1, 2 ou 3,

10 Z<sub>24</sub> représente cyclohexyle, ou phényle ou benzothiényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi fluoro, chloro, bromo, iodo ou -CF<sub>3</sub>.

**25.** Utilisation des produits de formule générale I<sub>a</sub> selon l'une des revendications 15 à 24, caractérisée en ce que R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle.

**26.** Utilisation selon l'une des revendications 15 à 25 pour la préparation d'un 15 médicament destiné à traiter l'acromégalie, des adénomes hypophysaires ou des tumeurs gastroentéropancréatiques endocrinianes dont le syndrome carcinoïde.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03497

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/58 C07D409/14 C07D417/14 C07D401/14 C07D405/14  
 C07D401/12 A61P5/00 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 22735 A (PASTERNAK ALEXANDER ;PATCHETT ARTHUR A (US); GUO LIANGQUIN (US); Y) 14 May 1999 (1999-05-14) claims 1,5-14; examples ----	1,13-26
A	WO 98 44921 A (PASTERNAK ALEXANDER ;PATCHETT ARTHUR A (US); YANG LIHU (US); BERK) 15 October 1998 (1998-10-15) claims 1,21-35; examples ----	1,13-26
A	DE 27 51 138 A (ANPHAR SA) 24 May 1978 (1978-05-24) page 25 -page 27; claims 1,35 ----	1,13-26
A	DE 25 30 894 A (PFIZER) 5 February 1976 (1976-02-05) examples 10,17,29,33 -----	1,13-26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2001

Date of mailing of the international search report

07/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03497

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9922735	A	14-05-1999		AU 1285499 A		24-05-1999
				US 6117880 A		12-09-2000
WO 9844921	A	15-10-1998		AU 6876998 A		30-10-1998
				EP 1023061 A		02-08-2000
				US 6057338 A		02-05-2000
DE 2751138	A	24-05-1978		GB 1574418 A		03-09-1980
				AT 360013 B		10-12-1980
				AT 817077 A		15-05-1980
				AT 360014 B		10-12-1980
				AT 817177 A		15-05-1980
				AU 517004 B		02-07-1981
				AU 3067277 A		24-05-1979
				AU 517830 B		27-08-1981
				AU 3067377 A		24-05-1979
				BE 860736 A		01-03-1978
				BE 860737 A		01-03-1978
				CA 1094072 A		20-01-1981
				CA 1095046 A		03-02-1981
				DE 2751139 A		24-05-1978
				ES 464144 A		01-09-1978
				ES 464145 A		01-09-1978
				ES 464146 A		01-09-1978
				ES 464147 A		01-09-1978
				FR 2370732 A		09-06-1978
				FR 2370733 A		09-06-1978
				IE 46090 B		23-02-1983
				IE 45989 B		26-01-1983
				JP 53087365 A		01-08-1978
				JP 61026782 B		21-06-1986
				JP 1363515 C		09-02-1987
				JP 53090267 A		08-08-1978
				JP 61027388 B		25-06-1986
				NL 7712559 A		18-05-1978
				NL 7712570 A		18-05-1978
				US 5026858 A		25-06-1991
				ZA 7706587 A		27-09-1978
				ZA 7706588 A		30-08-1978
DE 2530894	A	05-02-1976		GB 1460389 A		06-01-1977
				AR 216046 A		30-11-1979
				AR 214049 A		30-04-1979
				AR 213407 A		31-01-1979
				AR 214050 A		30-04-1979
				AR 207895 A		08-11-1976
				AR 212447 A		14-07-1978
				AR 215882 A		15-11-1979
				AT 344184 B		10-07-1978
				AT 453077 A		15-11-1977
				AU 8317475 A		20-01-1977
				BG 27086 A		15-08-1979
				BG 27744 A		12-12-1979
				BG 27745 A		12-12-1979
				CA 1060445 A		14-08-1979
				CH 611616 A		15-06-1979
				CH 608803 A		31-01-1979
				DD 119046 A		05-04-1976

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2530894 A		DK 337175 A, B,	26-01-1976
		FI 752104 A, B,	26-01-1976
		FR 2279406 A	20-02-1976
		HK 61879 A	07-09-1979
		IE 41838 B	09-04-1980
		IL 47625 A	30-01-1981
		JP 1036278 C	26-02-1981
		JP 51036469 A	27-03-1976
		JP 55027062 B	17-07-1980
		KE 2988 A	28-09-1979
		LU 73072 A	24-03-1977
		MY 10880 A	31-12-1980
		NL 7508824 A, B,	27-01-1976
		PH 14190 A	26-03-1981
		RO 69296 A	30-08-1981
		RO 71841 A	15-08-1980
		RO 71840 A	09-09-1982
		SE 420921 B	09-11-1981
		SE 7508101 A	26-01-1976
		US 4001422 A	04-01-1977
		YU 124181 A	30-04-1983
		YU 124281 A	30-04-1983
		YU 184275 A	27-04-1983
		AT 344185 B	10-07-1978
		AT 453177 A	15-11-1977
		AT 344186 B	10-07-1978
		AT 453277 A	15-11-1977
		AT 344178 B	10-07-1978
		AT 525275 A	15-11-1977
		BE 831654 A	23-01-1975
		CS 192549 B	31-08-1979
		CS 192534 B	31-08-1979

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derr Internationale No

PCT/FR 00/03497

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C07D211/58	C07D409/14	C07D417/14	C07D401/14	C07D405/14
	C07D401/12	A61P5/00	A61K31/445		

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61P A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 22735 A (PASTERNAK ALEXANDER ; PATCHETT ARTHUR A (US); GUO LIANGQUIN (US); Y) 14 mai 1999 (1999-05-14) revendications 1,5-14; exemples ----	1,13-26
A	WO 98 44921 A (PASTERNAK ALEXANDER ; PATCHETT ARTHUR A (US); YANG LIHU (US); BERK) 15 octobre 1998 (1998-10-15) revendications 1,21-35; exemples ----	1,13-26
A	DE 27 51 138 A (ANPHAR SA) 24 mai 1978 (1978-05-24) page 25 -page 27; revendications 1,35 ----	1,13-26
A	DE 25 30 894 A (PFIZER) 5 février 1976 (1976-02-05) exemples 10,17,29,33 -----	1,13-26

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25 avril 2001

07/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, P

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs

Membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/03497

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 9922735 A	14-05-1999	AU US	1285499 A 6117880 A		24-05-1999 12-09-2000
WO 9844921 A	15-10-1998	AU EP US	6876998 A 1023061 A 6057338 A		30-10-1998 02-08-2000 02-05-2000
DE 2751138 A	24-05-1978	GB AT AT AT AT AU AU AU AU AU BE BE CA CA DE ES ES ES ES FR FR IE IE JP JP JP JP JP NL NL US ZA ZA	1574418 A 360013 B 817077 A 360014 B 817177 A 517004 B 3067277 A 517830 B 3067377 A 860736 A 860737 A 1094072 A 1095046 A 2751139 A 464144 A 464145 A 464146 A 464147 A 2370732 A 2370733 A 46090 B 45989 B 53087365 A 61026782 B 1363515 C 53090267 A 61027388 B 7712559 A 7712570 A 5026858 A 7706587 A 7706588 A		03-09-1980 10-12-1980 15-05-1980 10-12-1980 15-05-1980 02-07-1981 24-05-1979 27-08-1981 24-05-1979 01-03-1978 01-03-1978 20-01-1981 03-02-1981 24-05-1978 01-09-1978 01-09-1978 01-09-1978 01-09-1978 09-06-1978 09-06-1978 23-02-1983 26-01-1983 01-08-1978 21-06-1986 09-02-1987 08-08-1978 25-06-1986 18-05-1978 18-05-1978 25-06-1991 27-09-1978 30-08-1978
DE 2530894 A	05-02-1976	GB AR AR AR AR AR AR AR AR AR AT AT AU BG BG BG CA CH CH DD	1460389 A 216046 A 214049 A 213407 A 214050 A 207895 A 212447 A 215882 A 344184 B 453077 A 8317475 A 27086 A 27744 A 27745 A 1060445 A 611616 A 608803 A 119046 A		06-01-1977 30-11-1979 30-04-1979 31-01-1979 30-04-1979 08-11-1976 14-07-1978 15-11-1979 10-07-1978 15-11-1977 20-01-1977 15-08-1979 12-12-1979 12-12-1979 14-08-1979 15-06-1979 31-01-1979 05-04-1976

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs à      nombres de familles de brevets

Dem      Internationale No

PCT/FR 00/03497

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2530894	A	DK            337175 A, B, FI            752104 A, B, FR            2279406 A HK            61879 A IE            41838 B IL            47625 A JP            1036278 C JP            51036469 A JP            55027062 B KE            2988 A LU            73072 A MY            10880 A NL            7508824 A, B, PH            14190 A RO            69296 A RO            71841 A RO            71840 A SE            420921 B SE            7508101 A US            4001422 A YU            124181 A YU            124281 A YU            184275 A AT            344185 B AT            453177 A AT            344186 B AT            453277 A AT            344178 B AT            525275 A BE            831654 A CS            192549 B CS            192534 B	26-01-1976 26-01-1976 20-02-1976 07-09-1979 09-04-1980 30-01-1981 26-02-1981 27-03-1976 17-07-1980 28-09-1979 24-03-1977 31-12-1980 27-01-1976 26-03-1981 30-08-1981 15-08-1980 09-09-1982 09-11-1981 26-01-1976 04-01-1977 30-04-1983 30-04-1983 27-04-1983 10-07-1978 15-11-1977 10-07-1978 15-11-1977 10-07-1978 15-11-1977 23-01-1975 31-08-1979 31-08-1979